

Synthetic study on sulfated oligosaccharides using protected sulfates

鳥取大学大学院

工学研究科博士後期課程 化学・生物応用工学専攻

2015 年 1 月

松下 健也

目次

第一章 序論

第一節 硫酸化多糖・オリゴ糖の構造と機能.....	1
第二節 硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法.....	10
第三節 保護硫酸基を用いたオリゴ糖合成.....	16
第四節 まとめ.....	19

第二章 水酸基の TCE 硫酸化

第一節 緒言.....	21
第二節 硫酸化基質の選択と合成.....	25
第三節 種々の水酸基への TCE 硫酸基の導入と副反応.....	27
第四節 まとめ.....	32

第三章 TCE 硫酸化糖の種々の反応に対する耐性

第一節 緒言.....	33
第二節 TCE 硫酸化糖の種々の反応に対する耐性.....	37
第三節 TCE 硫酸化糖のグリコシル化.....	52
第四節 まとめ.....	56

第四章 TCE 硫酸基を用いたコンドロイチン硫酸オリゴ糖の合成

第一節 緒言.....	58
第二節 SO ₃ 錯体を用いるコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖の合成 一単糖の設計と二糖合成の検討一.....	62
第三節 SO ₃ 錯体を用いるコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖の合成 一糖鎖伸長・脱保護・硫酸化の検討と問題点一.....	70
第四節 TCE 硫酸基を用いたコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖合成の検討.....	77
第五節 Diol の TCE 硫酸化と脱保護.....	84
第六節 まとめ.....	88

実験の部.....	90
-----------	----

総括.....	157
---------	-----

参考文献.....	160
-----------	-----

発表論文.....	164
-----------	-----

謝辞.....	165
---------	-----

Abbreviations:

Ac	acetyl
AgOTf	silver triflate
AIBN	azobisisobutyronitrile
All	allyl
BAIB	bisacetoxyiodobenzene
Bn	benzyl
Bn-OPT	benzyloxypyridinium triflate
Bz	benzoyl
CAN	cerium (IV) di-ammoniumnitrate
Cbz	benzyloxycarbonyl
CS	chondroitin sulfate
CSA	10-camphorsulfonic acid
DAST	diethylaminosulfur trifluoride
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMI	1,2-dimethylimidazole
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
GAG	glycosaminoglycan
GalN	galactosamine
GalNAc	<i>N</i> -acetylgalactosamine
Glc	glucose
GlcA	glucuronic acid
GlcN	glucosamine
GlcNAc	<i>N</i> -acetylglucosamine
Lev	levulinoyl
MBz	4-methylbenzoyl
MCA	monochloroacetyl
MeCN	acetonitrile
MeIm	1-methylimidazole
MP	4-methoxyphenyl
NAP	2-naphthylmethyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NTCP	tetrachlorophthalimide
PG	proteoglycan
Piv	pivaloyl
SDIS	2,2,2-trichloroethoxysulfonyl-1,2-dimethylimidazolium triflate
SMIS	2,2,2-trichloroethoxysulfonyl-1-methylimidazolium triflate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TCA	trichloroacetyl
TCE	2,2,2-trichloroethyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFE	2,2,2-trifluoroethyl
Tf ₂ O	triflic anhydride
TfOH	triflic acid
THF	tetrahydrofuran
TMSCHN ₂	trimethylsilyldiazomethane
TMSOTf	trimethylsilyl triflate
Tol	4-methylphenyl
<i>p</i> -TolSCl	<i>p</i> -methylbenzenesulfonyl chloride
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

第一章 序論

第一節 硫酸化多糖・オリゴ糖の構造と機能

硫酸化多糖は構成する糖の種類や、水酸基やアミノ基に結合した硫酸基 ($-\text{SO}_3^-$) の位置や数によって多くの種類が知られており、藻類から動物まで、様々な生物の体内に存在する。これまでに発見された天然に存在する硫酸化多糖には、ヘパリン (Hep) /ヘパラン硫酸 (HS), コンドロイチン硫酸 (CS), デルマタン硫酸 (DS), ケラタン硫酸 (KS), フコイダンなどがある。ここに挙げたフコイダン以外はグリコサミノグリカン (GAG) と総称される。GAG は、細胞外マトリックスを構成する成分の 1 つである糖タンパク質、プロテオグリカン (PG) の糖鎖部分である (Fig. 1-1-1)。

KS 以外の GAG はヘキシサミンとヘキスロン酸の二糖繰返し構造と、キシロース (Xyl), 二分子のガラクトース (Gal), グルクロン酸 (GlcA) からなる結合領域四糖によって構成される。還元末端側の Xyl はコアペプチドのセリン (Ser) 残基と結合している。これらの PG は、非還元末端側の繰返し二糖の構成糖鎖によって CS 型と HS 型に大別される。CS 型の二糖繰返し構造は *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc) と GlcA によって構成される。CS 型の二糖繰返し構造中の GlcA の 5 位炭素はしばしばエピマー化され、イズロン酸 (IdoA) となっている。このような GalNAc-IdoA 繰返し構造をもつ PG が DSPG である。また、HS 型はグルコサミン (GlcN) と GlcA または IdoA の繰返しによって構成される。GlcN のアミノ基は Ac 化されている場合と硫酸化されている場合があり、一般的に硫酸化度 (特に *N*-硫酸化度) が高いものを Hep と呼ぶ。

一方、KSPG は CSPG や HSPG のように共通四糖を介さず、糖タンパクを介してコアタンパクの Ser, トレオニン (Thr) またはアスパラギン (Asn) 残基と結合している。KSPG の二糖繰返し構造は Gal と GlcNAc によって構成されており、酸性糖であるヘキスロン酸の代りに中性糖である Glc が構成糖である点が他の PG とは異なる。生体内に存在する部位によって糖鎖の結合様式が異なり、角膜に含まれる KS-I, 軟骨組織に含まれる KS-II, 脳に含まれる KS-III に分類される。N 結合型糖鎖である KS-I は還元末端側の GlcNAc が Asn 残基と、O 結合型糖鎖である KS-II と KS-III はそれぞれ Ser または Thr 残基と GalNAc, Ser 残基と Gal が共有結合しており、非還元末端側に前述した Gal-GlcNAc 繰返し構造をもつ。

細胞外マトリックスは、細胞を取り巻く細胞環境物質であり、免疫と炎症の応答、損傷後の組織修復などにおいて重要な役割を持っている。これらの生理機能は GAG の微細構造、つまり Hep /HS や CS など、GAG を構成する硫酸化多糖の糖鎖骨格と硫酸化パターンに由来すると言われている。Hep /HS と CS, KS の生理活性を例に挙げて説明する。

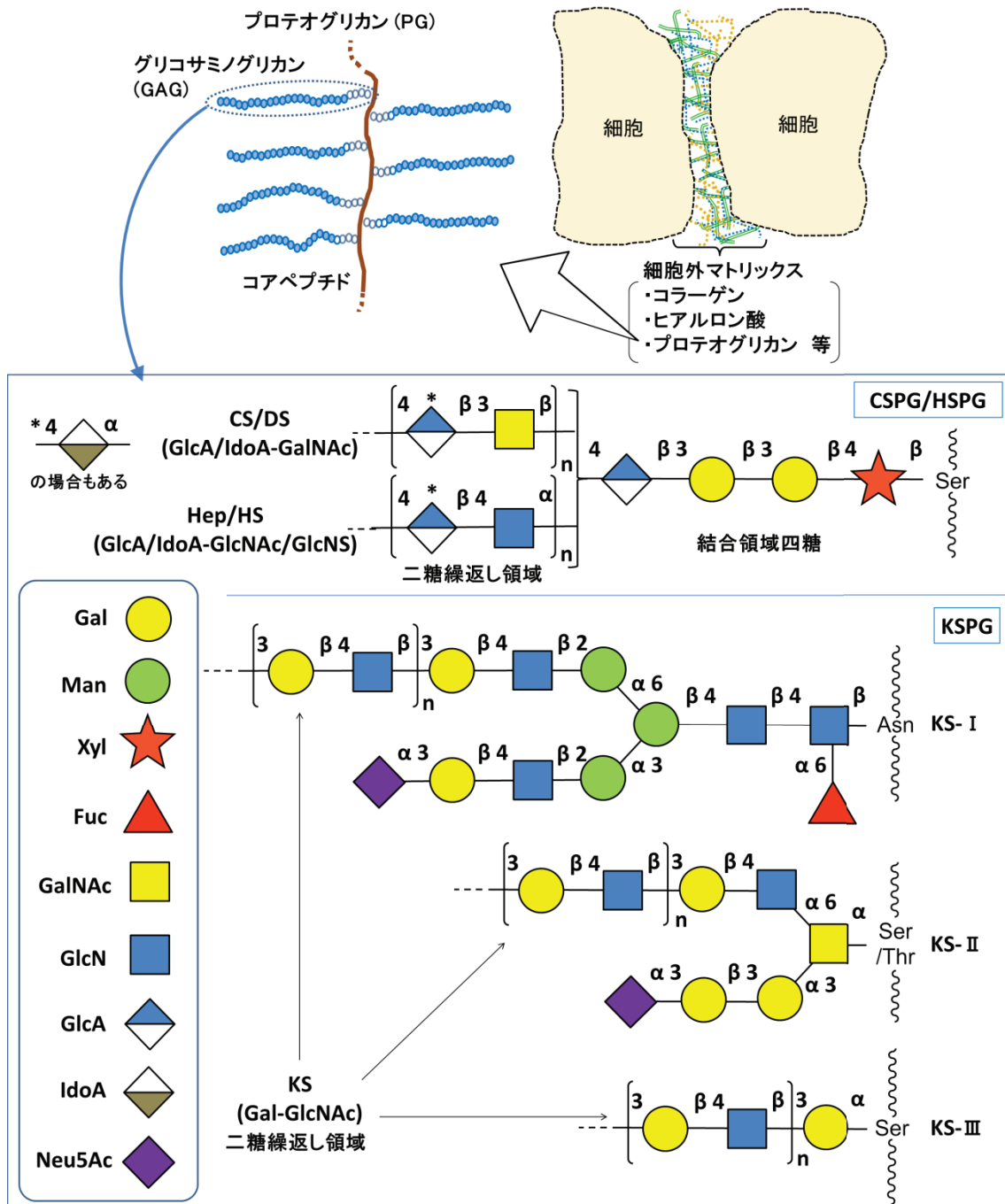


Fig. 1-1-1 結合組織の細胞外マトリックスを構成する PG の構造

【ヘパリン/ヘパラン硫酸 (Hep/HS)】

Hep /HS は、GlcA または IdoA と、GlcN からなる繰返し二糖によって構成されている (Fig. 1-1-2). Figure 1-1-3 に挙げた GlcN の 6 位水酸基・2 位アミノ基と IdoA の 2 位水酸基が位置特異的に硫酸化された「ATⅢ結合ヘパリン五糖」は、アンチトロンビンⅢと特

異的に結合することによって抗凝血作用を示す¹⁾ため、抗血栓薬として使用されている。また、高 *N*-硫酸化された HS オリゴ糖がアルツハイマー疾患の原因となる β アミロイド血小板と特異的に結合することが近年報告されており²⁾、アルツハイマーの予防薬としての応用が期待される。

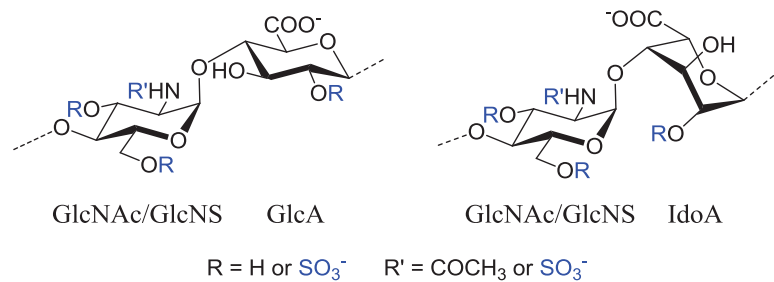


Fig. 1-1-2 Hep /HS 繰返し二糖ユニット

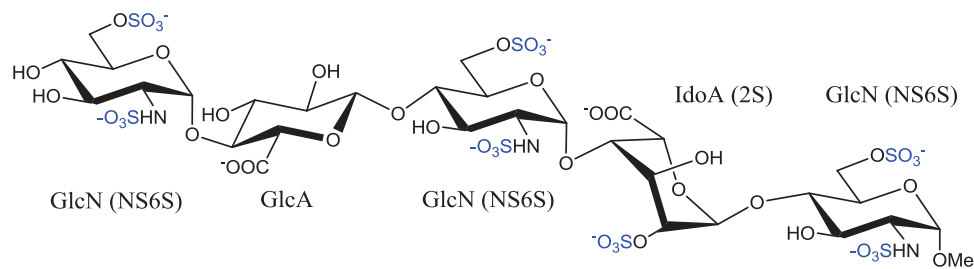


Fig. 1-1-3 ATⅢ結合ヘパリン五糖¹⁾

【コンドロイチン硫酸 (CS)】

CS は、GlcA と GalNAc の二糖単位の繰返しから構成される直鎖多糖である。この繰返し二糖単位の硫酸化パターンによって、CS は A, C, D, E, K などに分類されている (Fig. 1-1-4)。

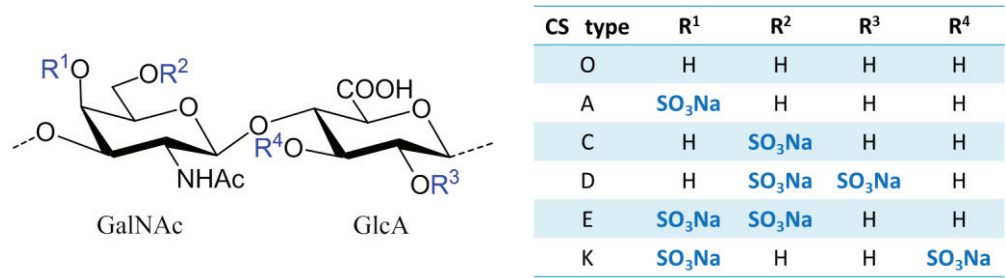


Fig. 1-1-4 CS の繰返し二糖ユニット

2002年にBradburyらは、CS分解酵素であるコンドロイチナーゼABC処理による脊髄損傷の回復について報告している³⁾。脊髄損傷などのように中枢神経が障害を受けた場合、脊髄を再生するためには神経細胞の軸索伸長が行われなければならない。しかし、ひどい損傷ほどグリア瘢痕が形成され、神経細胞は伸長しない。神経細胞の伸長を抑制している軸索伸長阻害物質の一つとしてCSPGが挙げられる。CSPGは神経損傷後のグリア細胞から放出され、グリア瘢痕を形成する。グリア瘢痕は豊富な細胞外基質から構成されており、その表面で神経線維を通過させない原因となっているとされている。そのような脊髄損傷部位へ、損傷後すぐにCS分解酵素であるコンドロイチナーゼABCを持続的に投与すると、軸索伸長が見られるようになる。このことから、神経再生を阻害する分子の実態はCSPGのCS鎖であると考えられる。この際、CSPGは単なる物理障壁としてではなく、チロシンホスファターゼ σ (PTP σ)との相互作用によって神経再生を阻害しているという報告がなされている^{4,5)}。これらの報告で、マウス由来脊髄後根神経節ニューロンのPTP σ を欠損させたものとさせていないものに対してCSPGを加えたところ、PTP σ をもつニューロンは伸長が阻害されたが、PTP σ 欠損ニューロンでは伸長阻害は起きなかった。

しかしすべてのCSが神経再生を阻害するわけではなく、近年、特定の硫酸化パターンをもつCSは、神経系において伸長促進活性をもつことが明らかになってきている。例えば、CS-A、-C、-D、-Eをそれぞれ塗布した基質上でマウス由来の海馬神経細胞を培養すると、A型とC型を塗布したものでは神経突起の伸長はほとんど見られないが、D、E型を塗布した基質上では神経突起の伸長が観察される^{6,7)}という報告がSugaharaらのグループによってなされている (Fig. 1-1-5)。Figure 1-1-5のa, b⁶⁾とc, d⁷⁾は、各CSを添加したpoly-DL-ornithine (PORN)コートを用いてマウス由来の海馬神経細胞を培養した写真と神経突起の長さを数値化したものである。Figure 1-1-5, b⁶⁾ではcontrolを基準としてCS-A、-B (DS)、-C、-Dの軸索伸長活性を比較しており、CS-Dが他のCSよりも有意に軸索伸長活性を示している。また、Figure 1-1-5, d⁷⁾ではCS-Eだけではなく各種のCSを添加した結果についても比較されている。興味深いことに、モノクローナル抗体473HDを添加するとCS-Dの神経突起伸長作用は阻害されるがCS-Eの伸長活性は阻害されていない。

また、Hsieh-Wilsonらのグループは、合成したCS-O四糖、CS-E二糖、CS-E四糖を使用してCS-E四糖がニューロン伸長活性を示す最小構造である⁸⁾ことを明らかにするとともに、CS-Eをクラスター化することで四糖でも天然由来のCS-E多糖と同程度の活性を示したことが述べられている⁹⁾。

また、2008年のWangらの報告では、CS-Aは神経の軸索伸長を阻害作用するという、CS-Eとは大きく異なった生理活性が報告されている (Fig. 1-1-6)¹⁰⁾。

CS-AとCS-Eの違いはGalNAc6位の硫酸基の有無のみであり、このような僅かな硫酸化構造の違いによって全く異なる生理活性を示すことは非常に興味深い。

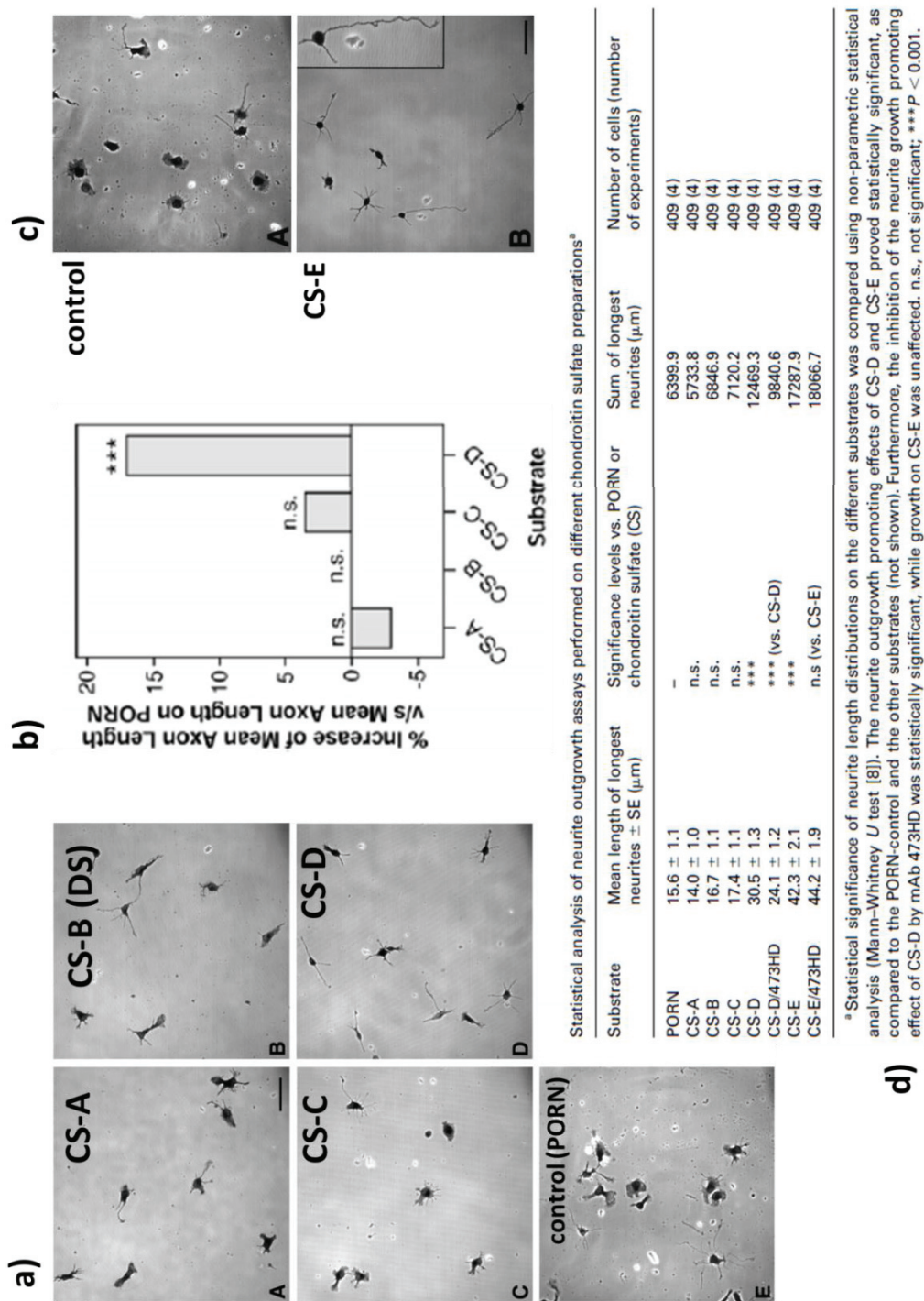


Fig. 1-1-5 CS-A, -C, -D, -E のマウス由来海馬神経細胞伸長活性の違い^{6,7)}

- a) CS-A, -B, -C, -D を添加して培養した海馬神経細胞; b) a) の神経突起の長さを数値化したもの;
c) CS-E を添加して培養した海馬神経細胞; d) 各種の CS を添加した結果の比較。

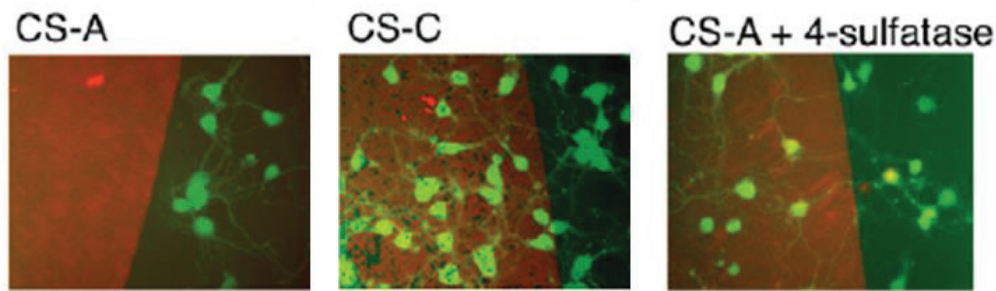


Fig. 1-1-6 CS-A の軸索伸長阻害作用 ¹⁰⁾

CS をコートした面を赤く示している. CS-C をコートした面としていない面では軸索の伸長に違いは見られないが (中央), CS-A をコートした部分には軸索が伸長できない (左). また, CS-A とともに GalNAc 脱 4 硫酸化酵素 (4-sulfatase) を添加すると軸索の伸長が見られる (右).

2009 年に Mikami らは, 細胞接着分子である contactin-1 (CNTN-1) と, CS-E との関係について報告している ¹¹⁾. この報告では, CS-E, -A, -C, HS などの硫酸化多糖と CNTN-1 との相関を比較し, CS-E は他の硫酸化多糖よりも CNTN-1 に対して強い親和性を持つことを明らかにした (Fig. 1-1-7). また, CNTN-1 を発現しない神経細胞を, CS-E を塗布した基質上で培養する際, CNTN-1 添加したものとしていないもので比較している. その結果, CNTN-1 を添加した神経細胞は神経突起伸長が起きたが, 添加しなかったものは神経突起伸長が観察されなかった (Fig. 1-1-8). このことから, CS-E と CNTN-1 の相互作用によって神経突起の伸長が誘発されることを示した.

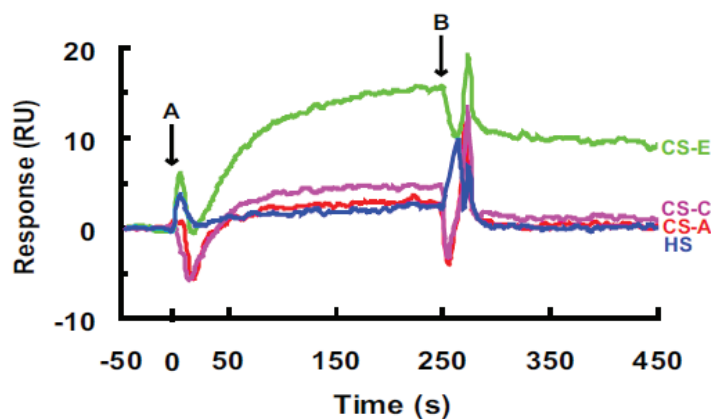
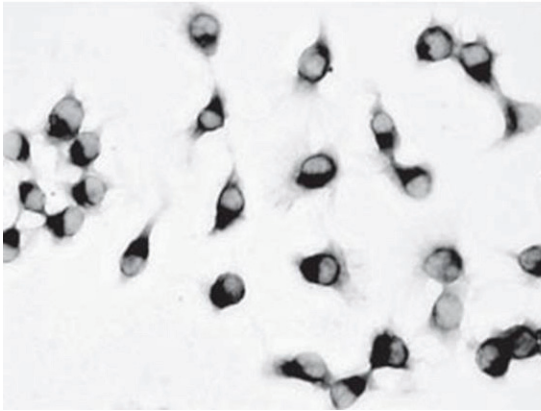


Fig. 1-1-7 BIAcore を用いた CNTN-1 と CS-E, -A, -C, HS との親和性の測定 ¹¹⁾

A, association phase; B, dissociation phase.

CNTN-1添加有り



CNTN-1添加無し

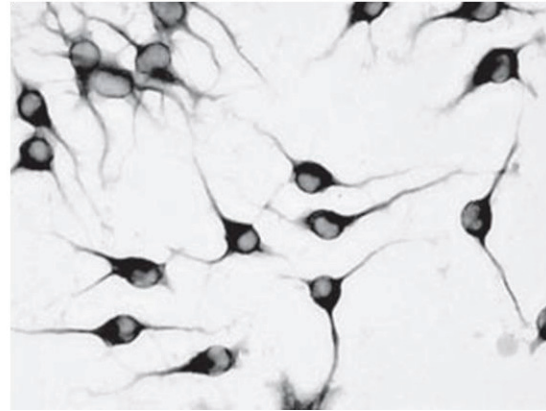


Fig. 1-1-8 CS-E を塗布した基質上での CNTN-1 を発現しない神経細胞の培養 ¹¹⁾

この他にも、CS-E は成長因子である N-cadherin, cadherin-11 と特異的に結合することで骨新生作用をもつことが、天然由来の CS オリゴ糖と合成 CS-E 六糖を用いて明らかにされている ¹²⁾ほか、CS-E は selectin や chemokine と強い親和性を示し、chemokine の Ca^{2+} 流入を阻害することによる抗炎症作用が期待されることが報告されている ¹³⁾。一方で、CS-A は CS-E とは異なり selectin や chemokine とほとんど親和性を示さず、ヒアルロン酸を認識する CD44 に対して CS-E よりも高い親和性を示すことが同論文の対照実験によって明らかになっている (Fig. 1-1-9)。

また、このような硫酸化オリゴ糖の生理活性発現には、複数の硫酸化パターンをもつ二糖繰返し構造の組み合わせが必要な場合もある。マラリア原虫感染赤血球 (IRBC) が妊婦に感染する際、胎盤上に発現する低硫酸化 CSPG 中の、CS-A を特異的に結合することが知られている ¹⁴⁾。IRBC に認識される CS-A の最小構造は十二糖であるが、その十二糖が IRBC と最も高い親和性をもつのは GalNAc の 4 位水酸基のうち 30~40% が硫酸化されているものである ¹⁵⁾。つまり CS 二糖ユニットあたり 2 つないしは 3 つの CS-A をもち、残りは CS-O であると考えられる。これらの組み合わせで考えられる二糖ユニットの配列は 35 通りもあり、どの配列が IRBC との結合に最適かは明らかではない。

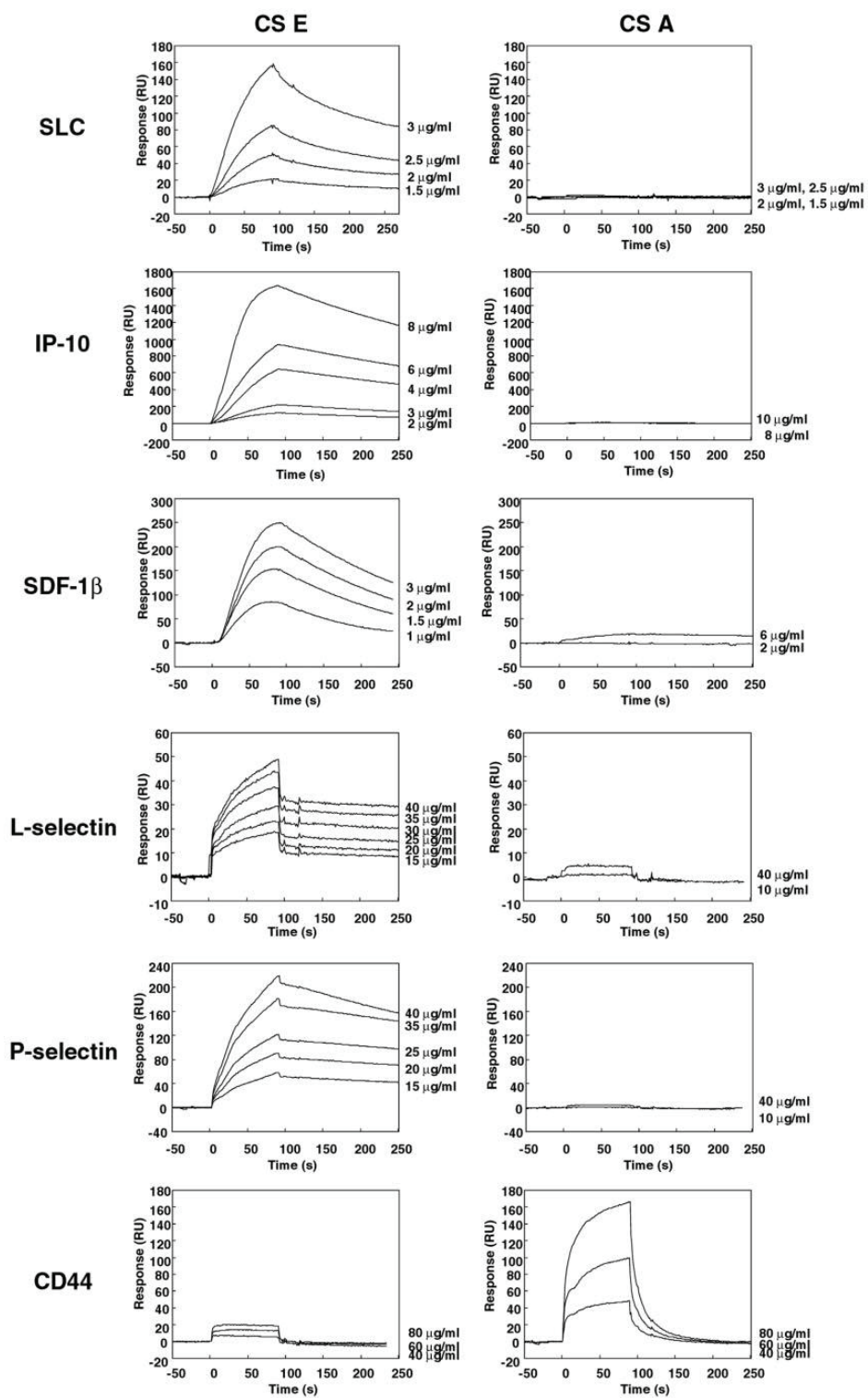


Fig. 1-1-9 BIAcore を用いた CS-E, -A と Chemokines・selectin の親和性の測定¹³⁾

CS-E または-A をセンサーチップに固定化し、Chemokines (SLC, IP-10, SDF-1 β) と L-, P-selectin, CD44 との親和性を測定している。

【ケラタン硫酸 (KS)】

KS は, Gal と GlcNAc の二糖単位の繰返しから構成される直鎖多糖であり, Gal と GlcNAc の 6 位水酸基がしばしば硫酸化されている (Fig. 1-1-10).

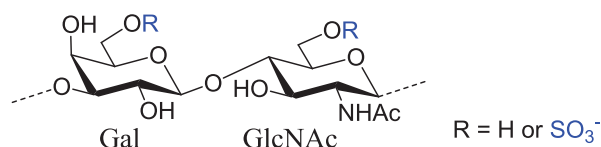


Fig. 1-1-10 KS 二糖繰返しユニット

KSPG は CSPG と同様に脊髄損傷部位に過剰に発現し, これを KS 分解酵素で処理すると軸索が再生することが報告されている¹⁶⁾. また, 卵巣癌を特異的に認識するヒトモノクローナル抗体である HMOCC-1 が, 癌細胞表面に発現する特定の硫酸化パターンをもつ KS 繰返し構造を認識していることが, 2012 年に Shibata らによって報告された¹⁷⁾. HMOCC-1 によって特異的に認識される KS 繰返し構造を Figure 1-1-11 に示す. この構造は, HMOCC-1 抗原の生合成に必要な糖転移酵素と硫酸転移酵素を同定することで推定構造を得たのちに, 質量分析や, 複数の合成糖鎖を用いた ELISA の競合測定によってその構造を同定している.

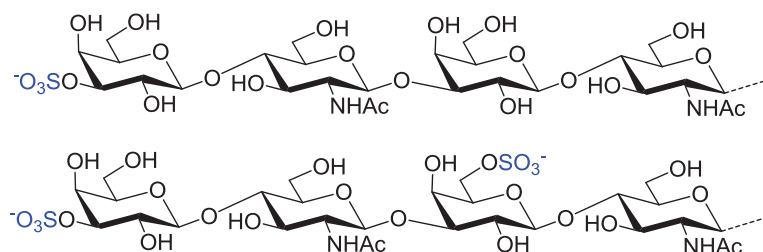


Fig. 1-1-11 HMOCC-1 に強く認識される KS 繰返し二糖の最小構造¹⁷⁾

このように, 硫酸化多糖・オリゴ糖の生理活性は多岐にわたっている. 糖鎖骨格の違いだけでなく, 硫酸化パターンのわずかな違いが生理活性に大きな影響をあたえる場合があることから, 特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることは, 医薬品への応用など, 様々な面において有益であると言える.

これまでに述べた GAG の生理活性についての報告のうち, 化学合成によって得られた確かな構造をもつ硫酸化オリゴ糖を用いたものについては言及しているが, その数は全体の報告から見ればわずかである. しかし, マラリアと CS-A の例で述べたような複雑な硫酸化パターンの組み合わせをもつ糖鎖を天然物から単離することはほぼ不可能であるため, 化学合成による調達が必要である. 第二節では, 硫酸化オリゴ糖を天然物からの抽出・化学合成によって得る方法と, それらの問題点について述べる.

第二節 硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法

第一節で述べたように、硫酸化多糖・オリゴ糖の生理活性は多岐にわたっており、硫酸化パターンがわずかに異なるだけで、その生理活性はまったく異なる場合もある。硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法には、大きく分けて天然物から抽出する方法と化学合成によって得る方法の2通りがある。

【天然物からの硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法】

硫酸化多糖は、藻類から動物まで様々な生物の体内に存在する多糖類であるため、天然物からの抽出が多く行われている。また、抽出された硫酸化多糖を、酸加水分解や水熱処理、酵素分解などによって分解することで、低分子化した硫酸化オリゴ糖を得ることができる。

天然物から硫酸化多糖を抽出する例として、CS 多糖を工業的に得る方法を挙げる¹⁸⁾。CS は、サメのひれやブタの気道、サケ軟骨など動物組織から得られる。これら CS を含む動物組織をアルカリ処理や酵素によるタンパク分解を行ったのち、限外ろ過装置を用いて不要物を除去する。この操作によって得られた CS を含む溶液を、そのまま乾燥もしくはアルコール等の有機溶媒を用いて沈析させることによって CS 多糖を得ることができる。また、コンブやモズクなどの海藻からは、フコイダン多糖の抽出が工業的に行われている¹⁹⁾。コンブやモズクなどの海藻粉末に少量の水を加え、温度と圧力をかけながら混練処理した後に、酵素によってセルロースを分解する。酵素処理後の混練物を熱水抽出し、エタノールを用いて沈析させることによってフコイダン多糖を得ることができる。

より純度の高い硫酸化多糖を必要とする医薬品などに用いる場合は、硫酸化多糖を精製する際に陰イオン交換カラムによる精製や酵素による処理を行う。また、こうして得られた多糖を酸加水分解や水熱処理、酵素分解などして、硫酸化オリゴ糖を得ることができる。

このように、硫酸化多糖・オリゴ糖は生物からの抽出・分解が広く行われており、工業的手法が確立されている。資源生物の選択によって、どのような硫酸化パターンの多糖・オリゴ糖が多く得られるかをコントロールすることはできる。しかし、生物由来の硫酸化多糖には特定の硫酸化パターンのみで構成されるものは存在しない。したがって、これを分解して得られた硫酸化オリゴ糖は、必然的に様々な硫酸化パターンをもつオリゴ糖の混合物である。つまり、天然物から硫酸化多糖・オリゴ糖を供給する場合、任意の硫酸化パターンのみをもつものを得ることはほぼ不可能といえる。

【化学合成による硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法】

化学合成の具体的な方法としては、①天然由来多糖・オリゴ糖の直接硫酸化や、②任

意の位置を適切な保護基で保護した単糖や二糖をオリゴ糖まで糖鎖伸長し、化学種選択的な脱保護・硫酸化ステップをふむ逐次合成がある。

①オリゴ糖を直接硫酸化する方法として、1989 年の Ogamo の報告²⁰⁾を例に挙げる。ブタ粘膜由来の Hep を、1,4-dioxane–dimethylsulfoxide (DMSO)–MeOH に溶解し、pyridinium chloride を加えて 90 °C で 72 時間攪拌することで、一旦硫酸基の除去を行う。その後、得られた多糖を *N,N*-dimethylformamide (DMF) 中、三酸化硫黄の pyridine 錯体と反応させることで、Hep の GlcN のアミノ基と 6 位, IdoA の 2 位水酸基を硫酸化している (Fig. 1-2-1, a)。しかし実際は、全ての GlcN の 6 位と IdoA の 2 位水酸基が必ずしも硫酸化されていないことに加えて、他の水酸基が全く硫酸化されていないとも言い難く、均一な硫酸化パターンで構成された多糖が得られたとはいえない。過硫酸化 CS を合成した 1997 年の今成らの報告²¹⁾では、ウシ気管軟骨由来の CS を用い、DMF 中 40 °C で三酸化硫黄の pyridine 錯体と反応させ、GalNAc の 4, 6 位と GlcA の 2, 3 位水酸基が硫酸化された完全 *O*-硫酸化 CS を合成している（分子量は 1 万～2 万） (Fig. 1, b)。しかし、分子量 1 万～2 万の糖鎖は約 10～25 個の二糖ユニットからなり、その水酸基の数は約 40～100 になる。これらの水酸基が完全に硫酸化されたという証明はむずかしい。

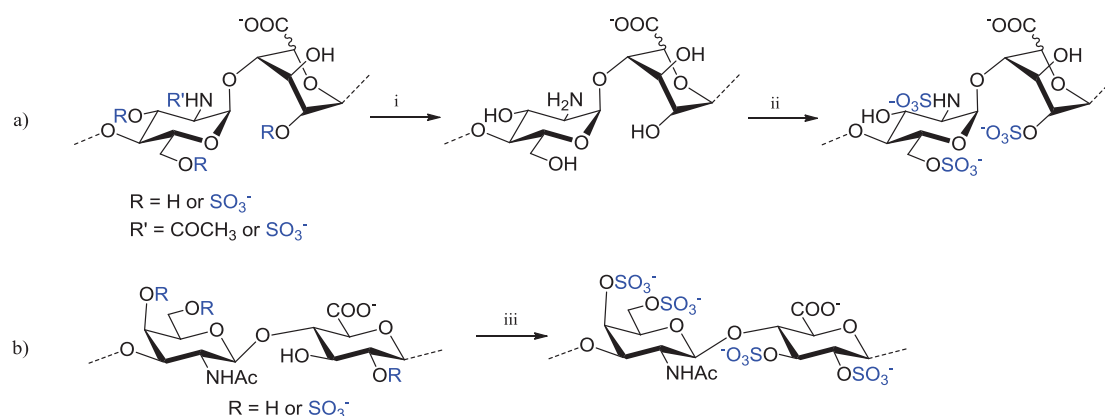


Fig. 1-2-1 天然由来多糖の直接硫酸化^{20,21)}, Reaction conditions: i) pyridinium chloride /1,4-dioxane–DMSO–MeOH; ii) $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ /DMF; iii) $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ /DMF

このように、オリゴ糖を直接硫酸化する方法では、水酸基に結合した硫酸基の個数や位置の確認が困難であるうえに、目的とする硫酸化パターンのオリゴ糖が選択的に得られるという確実性に欠ける。第一節で述べたように、硫酸化多糖・オリゴ糖の生理活性は多岐にわたっており、硫酸化パターンがわずかに異なるだけで、硫酸化多糖・オリゴ糖の生理活性はまったく異なる場合もある。したがって、硫酸化多糖・オリゴ糖を医薬品への応用など様々な分野で活用するには、その生理活性をより詳細に調査し、より正確に特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることが重要である。

別の方法として、②保護基の個数や位置の確認が容易である単糖に対し、任意の水酸基やアミノ基を適切な保護基で保護したのちにオリゴ糖まで糖鎖伸長し、化学種選択的な脱保護・硫酸化ステップをふむ逐次合成が挙げられる。この方法を用いることで、①の方法よりも確実かつ様々な硫酸化パターンをもつ硫酸化オリゴ糖を得ることができる。現在、この逐次合成法を用いて種々の硫酸化オリゴ糖が合成されている。例えば、2000 年の Jacquet らの報告では、二種類の糖供与体を出発物質として糖鎖を伸長していくことで、CS-A, -C 五糖²²⁾を合成しているほか、2002 年には GalNAc の 6 位水酸基と GlcA の 2 位水酸基が硫酸化された CS-D の四糖と六糖を合成している²³⁾ (Fig. 1-2-2, a). また, Tamura らは CS-O, -A, -C, -E の各二～四糖²⁴⁾に加え、側鎖にフコースをもつ CS²⁵⁾や HS²⁶⁾, KS²⁷⁾の合成を報告している (Fig. 1-2-2, b).

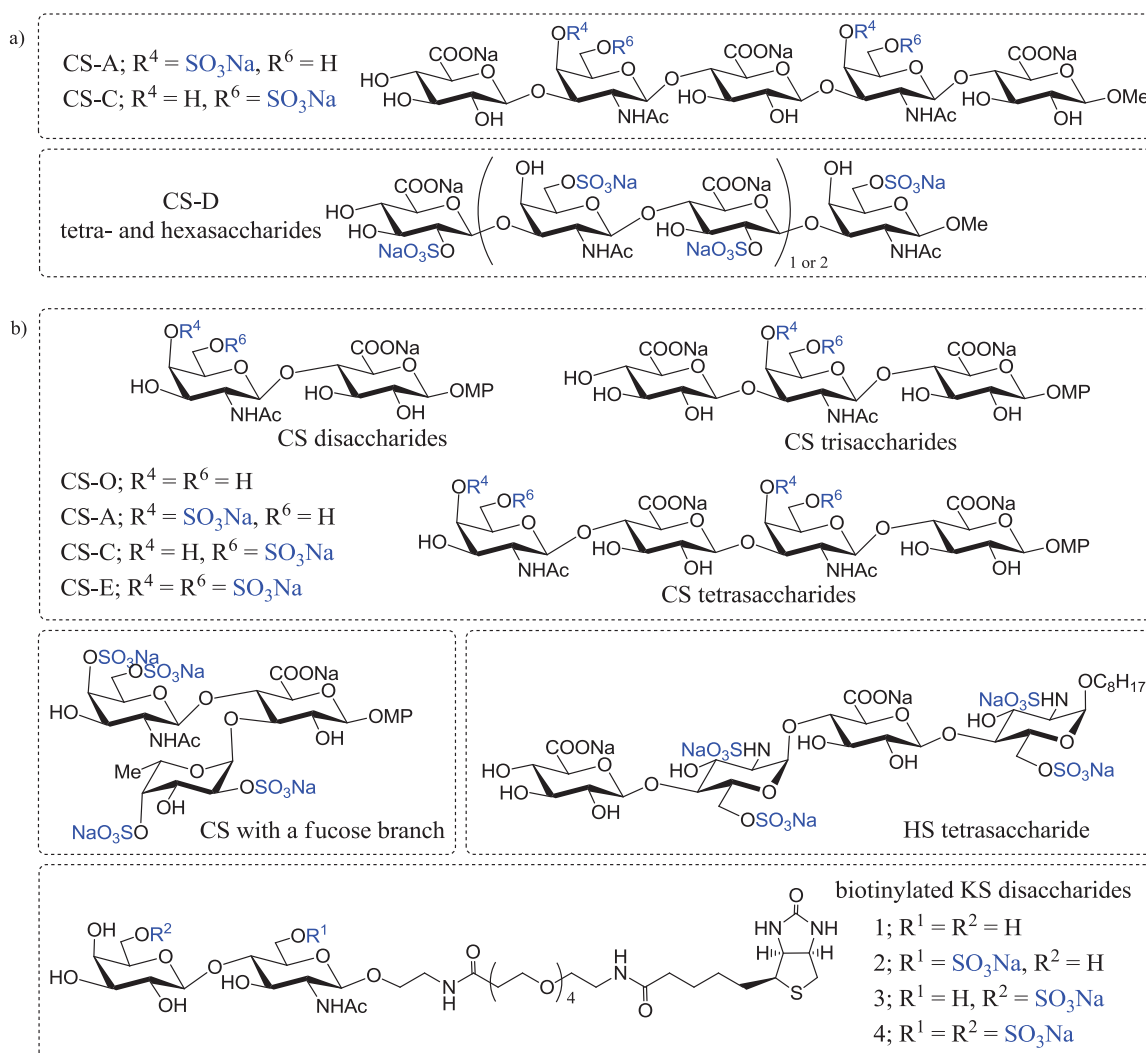


Fig. 1-2-2 逐次合成法によって得られた種々の硫酸化オリゴ糖²²⁻²⁷⁾

Figure 1-2-2 で挙げたような均一な硫酸化パターンをもつ糖鎖だけでなく、不均一な硫酸化配列を持たせた硫酸化オリゴ糖の合成も行われている。2011 年の Jacquinet らの報告²⁸⁾では、CS-A または -C と、O 型を組み合わせた三糖と四糖を合成している (Fig. 1-2-3, a)。また、Huang らは、還元末端の GlcN 残基のみ 6-O-硫酸化された Hep 四糖の合成を報告している (Fig. 1-2-3, b)²⁹⁾。生体内に存在する硫酸化オリゴ糖は不均一に硫酸化されているため、不均一に硫酸化された任意の硫酸化オリゴ糖を合成することは、多岐にわたる硫酸化オリゴ糖の生理活性を調査するうえで重要である。

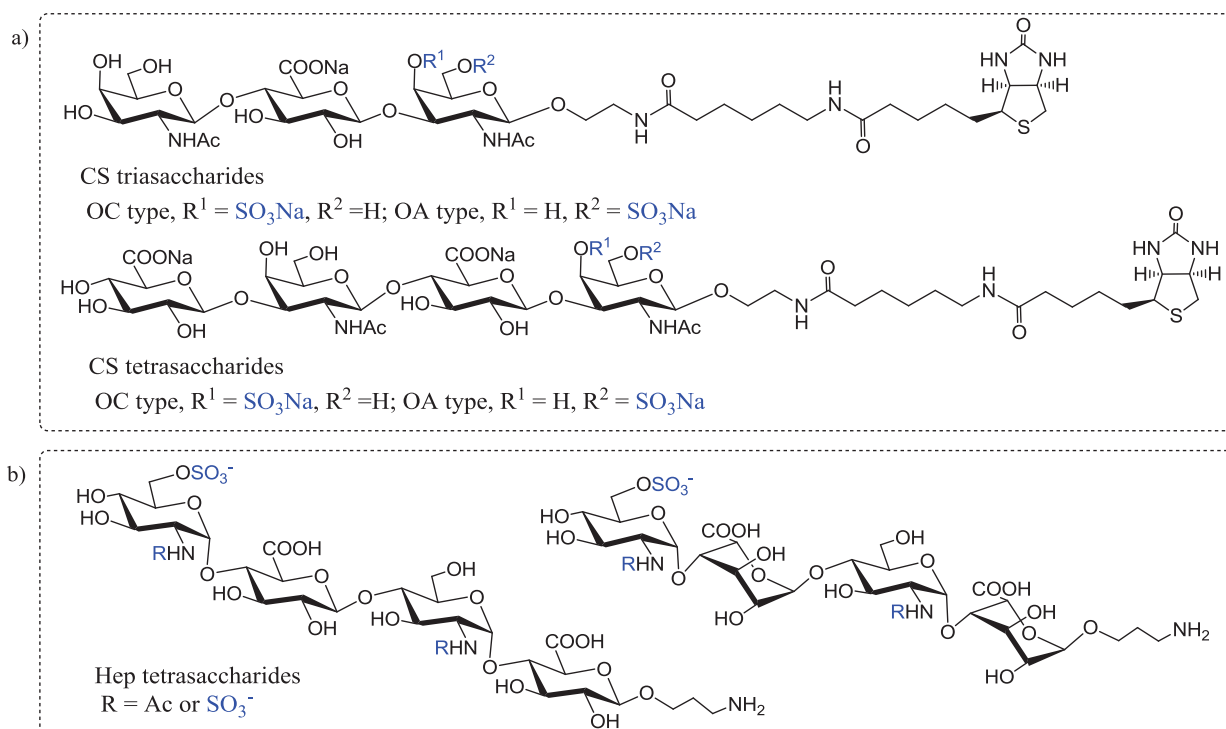


Fig. 1-2-3 不均一な硫酸化パターンをもつ CS²⁸⁾と Hep²⁹⁾の合成

天然に存在する硫酸化オリゴ糖に近づくため、より長い鎖長の硫酸化オリゴ糖の合成を試みた例もある。Tamura らは 2008 年に還元末端を 4-methoxyphenyl (MP)基で保護した CS-E 八糖を合成している (Fig. 1-2-4)³⁰⁾。また、2013 年の Gardiner らの報告では、ヘパリン関連十二糖を合成している (Scheme 1-2-1)³¹⁾。これら 2 つの報告でグラムスケールでの合成が可能であった理由として、同じ二糖供与体を用いて糖鎖伸長を行っていったこと、グリコシル化収率が非常に良いことが挙げられる。特に前者の例では、受容体が vicinal の hydroxyacetamide であるため系内で分子内 imidate を形成し、縮合収率が高くなったと解釈されている。しかしながら、この手法が全ての硫酸化オリゴ糖の合成に適用できるわけではない。

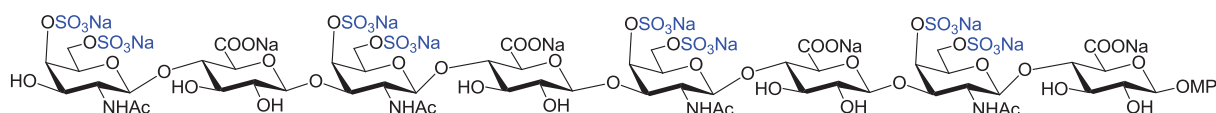
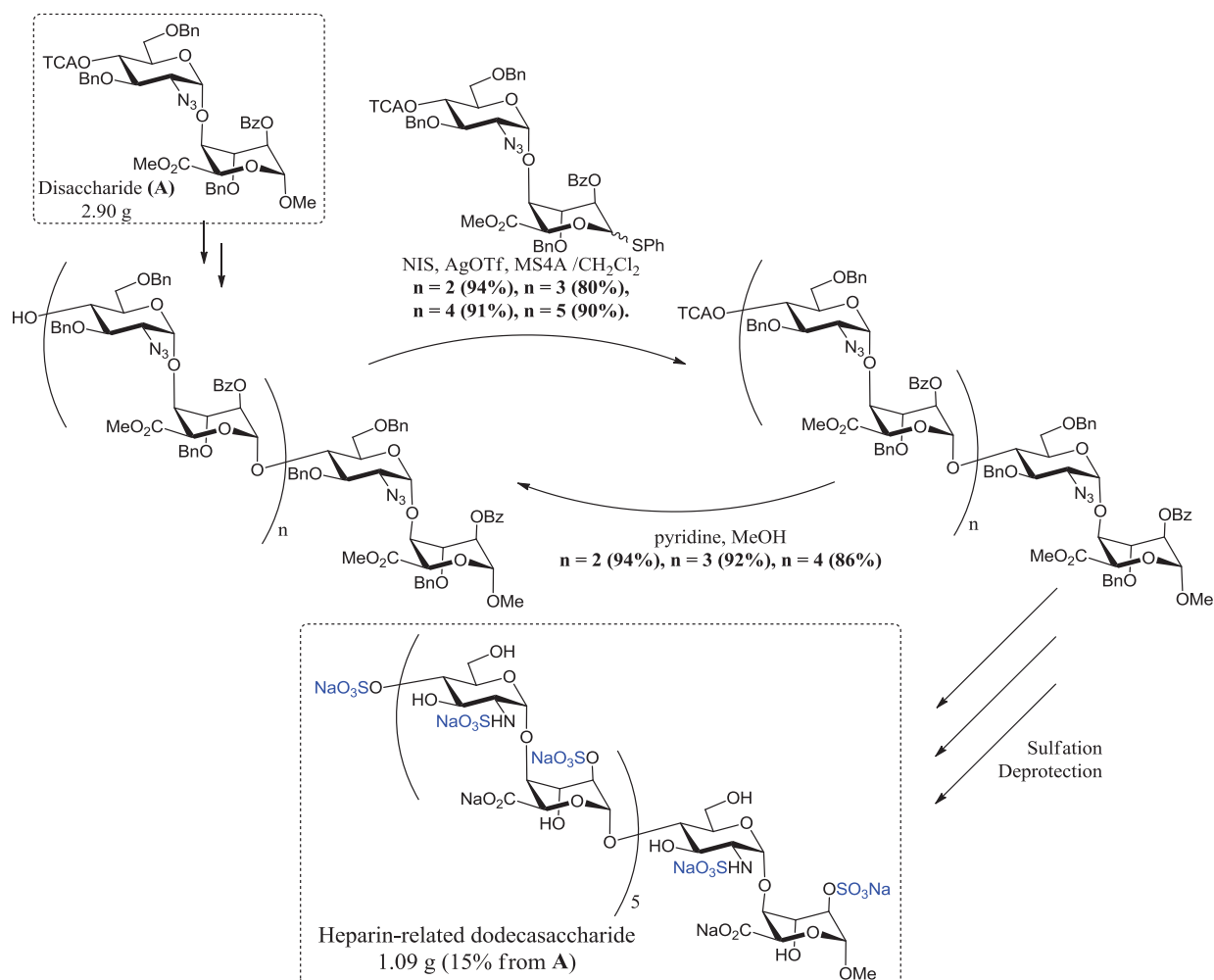
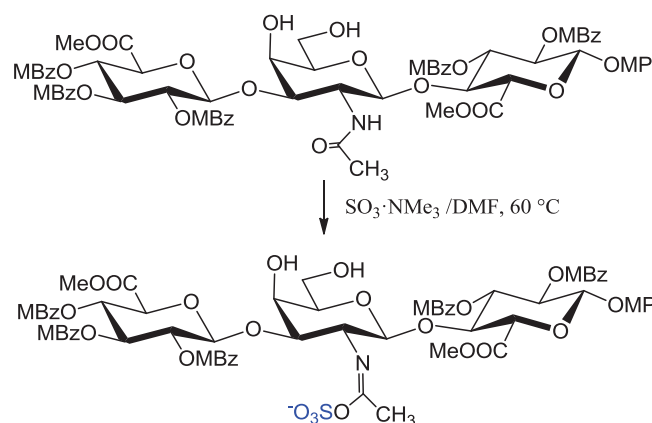


Fig. 1-2-4 逐次合成法によってグラムスケールで合成された CS-E 八糖³⁰⁾



Scheme 1-2-1 ヘパリン関連十二糖のグラムスケール合成³¹⁾

このように、逐次合成法による硫酸化オリゴ糖の合成は数多く報告されている。しかしながら、任意の水酸基やアミノ基を特定の保護基で保護しながら糖鎖を立体選択的に伸長していったのちに、特定の水酸基を脱保護→硫酸化→残りの水酸基やアミノ基を脱保護するような多段階のステップが必要となることに加え、この手法でも必ずしも目的とする水酸基が硫酸化されるとは限らない。例えば、CS 合成の最終段階で GalNAc の 6 位水酸基を硫酸化しようとしたところ、目的とする 6-O-硫酸は得られず、acetamide の酸素が硫酸化されたという例が 1998 年に Tamura らによって報告されている (Scheme 1-2-2)²⁴⁾。



Scheme 1-2-2 CS の合成における硫酸化ステップでの副反応²⁴⁾

【天然由来のオリゴ糖を加水分解して得られた二糖骨格を用いた逐次合成法】

また、①と②の中間的な手法として、天然由来のオリゴ糖を加水分解して得られた二糖骨格に対して任意の化学修飾を行う方法も報告されている。Jacquinet らは天然由来の CS 多糖を加水分解して得られた二糖ユニットに対して種々の保護反応を行うことで種々の CS を合成している^{32,33)}。Mallet らのグループは、安価に入手可能なラクトースから非天然型の CS-E 模倣型四糖または六糖を合成しており、いくつかの活性評価を通じて、CS-E 模倣型オリゴ糖が CS-E と同等の活性をもちうることを明らかにしている³⁴⁾。これらの方法は①の方法よりも確実かつ様々な硫酸化パターンをもつ硫酸化オリゴ糖を得ることができる一方で、②と比べて工程数の削減が可能である。しかし、加水分解では特定のシーケンスをもつ二糖ユニットしか得られないことに加え、Scheme 1-2-2 で挙げたような合成の最終段階で起こりうる副反応を回避できていない。

このように、従来の硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法では、天然物から抽出する方法と化学合成によって得る方法のどちらにおいても、特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された高硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることが困難であるという問題点が残されている。

三つ目の方法として、硫酸基の個数や位置の確認が容易である単糖や二糖の段階で任意の水酸基を硫酸化したのちに糖鎖伸長を行っていく方法が挙げられる。この方法であれば、理論的には確実に目的とする硫酸化オリゴ糖を得られるうえに、糖鎖合成の最終段階での acetamide の硫酸化といった副反応を避けることもできる。しかし実際には、硫酸化された糖は縮合に用いられるジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒には不溶であるほか、遊離のアニオンが化学反応の反応点となりうる。このため、硫酸化後は糖鎖伸長などの糖鎖合成における重要な反応の多くが行えない。

そこで本研究では、硫酸化後も糖鎖伸長が可能な保護硫酸基に着目した。第三節では、これまでに報告された保護硫酸基について述べる。

第三節 保護硫酸基を用いたオリゴ糖合成

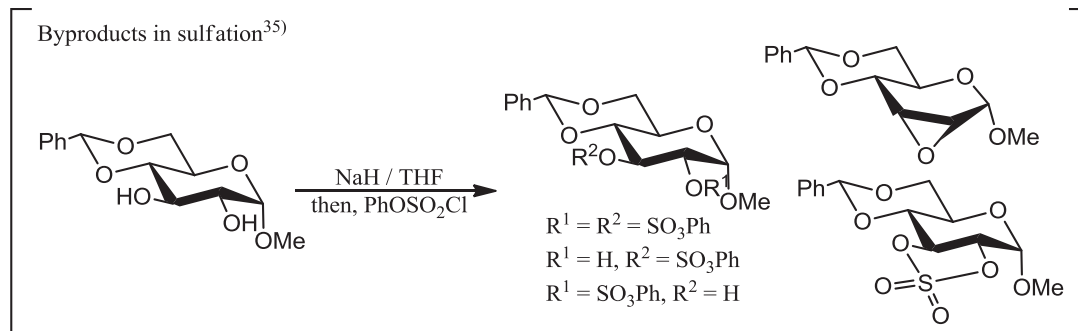
第二節で述べたように、硫酸基を導入した糖は遊離のアニオンが反応点となりうること、種々の非水系反応の際に用いられる非極性溶媒（ジクロロメタンなど）に不溶であることから、Koenigs-Knorr 型の有機化学的な糖鎖伸長が行えない。そこで、硫酸基をアルキル基で保護した「保護硫酸基」に着目した。保護硫酸化された糖はアニオン性をもたず、ジクロロメタンなどの溶媒に可溶であるため、保護硫酸化後にも従来型の糖鎖伸長が可能である。つまり、任意の場所に確実に保護硫酸基を導入した単糖を縮合していけば、目的とする純粋な硫酸化パターンをもつオリゴ糖を任意の鎖長で得ることができる。

保護硫酸基のアルキル部分としては、これまでに phenyl (Ph)^{35,36)}, neopentyl (neoPen)³⁷⁾, isobutyl (isoBu)³⁷⁾, 2,2,2-trifluoroethyl (TFE)³⁸⁾などが報告されている (Scheme 1-3-1)。しかし、phenyl 基で保護した硫酸基は、diol に導入する際に環状硫酸エステル等の副生成物が生成することや³⁵⁾, phenyl 基の除去収率が悪い³⁶⁾という欠点がある。Isobutyl 硫酸は、NaI を用いた高収率な脱保護が可能であるが、導入時に水酸基がアルキル化される場合がある³⁷⁾。Neopentyl 硫酸は、アルキル基の嵩高さから水酸基の neopentyl 化は起こらない一方、NaI を用いた条件ではアルキル基を除去することができない。NaN₃を用いることで neopentyl 基を除去することが可能であるが、-OSO₃neoPen が脱離基となって基質がアジド化される場合もある³⁷⁾。2,2,2-Trifluoroethyl で保護した硫酸基は、グリコシル化等の種々の反応条件に対しても安定であることが報告されているが、導入時に水酸基の硫酸化・硫酸基の保護という 2 段階の工程が必要である他、2,2,2-trifluoroethyl 化する際に用いる試薬は高い毒性や爆発性がある³⁸⁾。

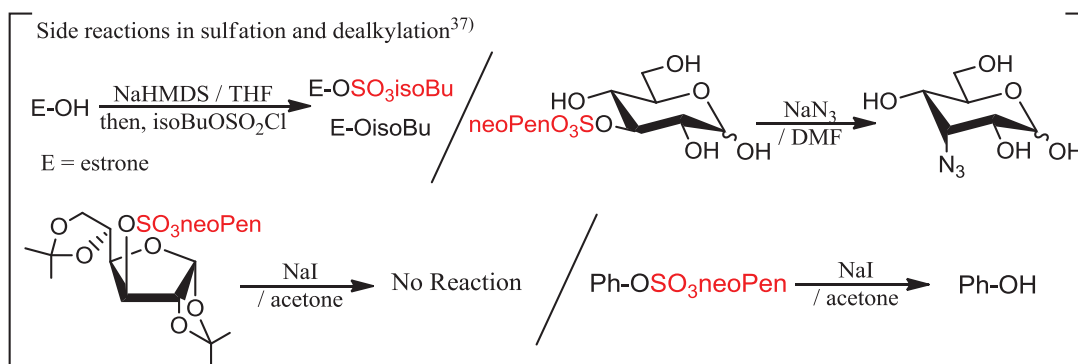
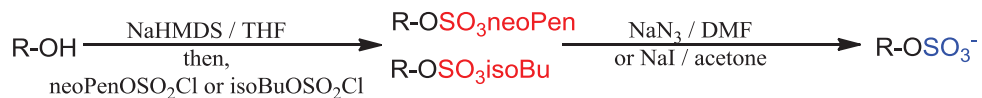
また、硫酸基の前駆体としてアルキル保護した亜硫酸エステルを用いる方法も報告されている³⁹⁾。この方法は高収率での導入、アルキル基の除去が可能である一方、種々の化学反応条件に対する亜硫酸エステルの不安定さや、導入後にルテニウム酸化を必要とするため共存させることのできる保護基に制約があるなどの問題点がある。

そこで我々は、2004 年に Liu らによって報告された、2,2,2-trichloroethyl (TCE)基で保護した硫酸基 (-SO₃CH₂CCl₃, 以下-SO₃TCE と略)⁴⁰⁾に着目した。-SO₃TCE は、Pd などの貴金属を触媒に用いる加水素分解や、Zn を用いた温和な条件で定量的に遊離の硫酸エステルに変換できる。また、Taylor らによる 2006 年と 2009 年の報告では、2,2,2-trichloroethoxysulfuryl-1-methylimidazolium triflate (SMIS)⁴¹⁾と 2,2,2-trichloroethoxysulfuryl-1,2-dimethylimidazolium triflate (SDIS)⁴²⁾ (Fig. 1-3-1)を用いて、水酸基を高収率で TCE 硫酸化できることが示されている。

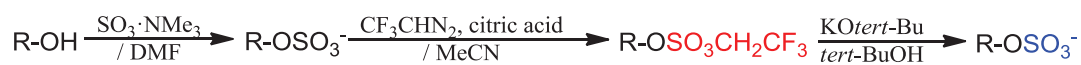
Phenyl group



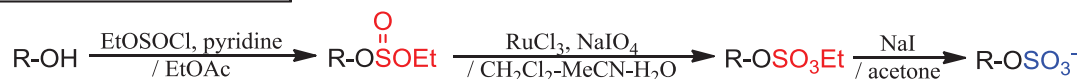
Isobutyl and neopentyl groups



2,2,2-Trifluoroethyl group³⁸⁾



Sulfation via Ethylsulfite³⁹⁾



Scheme 1-3-1 保護硫酸基と保護亜硫酸基の導入と脱保護の例

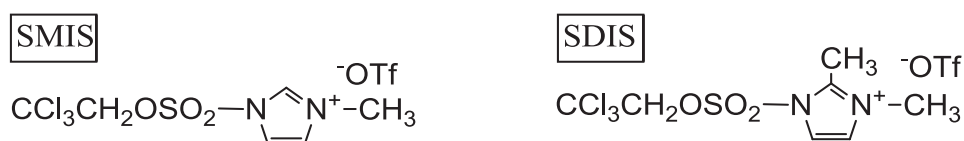


Fig. 1-3-1 TCE 硫酸化試薬

SMIS および SDIS の合成には数工程を要する．前駆体である 2,2,2-trichloroethyl chlorosulfate (TCEOSO₂Cl)の合成は 2005 年に Gunnarsson ら⁴³⁾によって, TCEOSO₂Cl から SMIS または SDIS への誘導はそれぞれ 2006 年と 2009 年に Taylor ら^{41,44)}によって報告されている．TCEOSO₂Cl 以降の化合物はどれも市販されていないため, 原料である 2,2,2-trichloroethanol と sulfuryl chloride から Gunnarsson, および Ingram と Taylor の報告に従って合成する必要がある．

第二章以降では, これらの硫酸化試薬を用いた TCE 硫酸化オリゴ糖の合成をつうじて, TCE 硫酸基の導入や TCE 硫酸基の種々の反応に対する耐性を検討することとした．

第四節 まとめ

硫酸化多糖は構成する糖の種類や、水酸基やアミノ基に結合した硫酸基 ($-\text{SO}_3^-$) の位置や数によって多くの種類が知られており、藻類から動物まで、様々な生物の体内に存在する。これまでに発見された天然に存在する硫酸化多糖には、ヘパリン (Hep) /ヘパラン硫酸 (HS)、コンドロイチン硫酸 (CS)、デルマタン硫酸 (DS)、ケラタン硫酸 (KS)、フコイダンなどがある。ここに挙げたフコイダン以外はグリコサミノグリカン (GAG) と総称される。GAG の生理機能は Hep /HS や CS など、GAG を構成する硫酸化多糖の糖鎖骨格と硫酸化パターンに由来している。

例えば「ATⅢ結合ヘパリン五糖」と呼ばれる特定の硫酸化パターンをもつ Hep は、アンチトロンビンⅢと特異的に結合することによって抗凝血作用を示すため、抗血栓薬として使用されている。また、CS もその硫酸化パターンによってマラリア原虫感染赤血球や炎症性タンパクと特異的に結合するなど、特徴的な生理活性をもつ。また近年、CS は神経突起の伸長を制御しているという報告が数多くなされている。興味深いことに、CS-E は神経突起伸長作用、CS-A は神経の軸索伸長阻害作用という、わずかな硫酸化パターンの違いで大きく異なった生理活性が報告されている。

このように、硫酸化多糖・オリゴ糖の生理活性は多岐にわたっている。糖鎖骨格の違いだけでなく、硫酸化パターンのわずかな違いが生理活性に大きな影響をあたえる場合があることから、特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることは、医薬品への応用など、様々な面において有益であると言える。

硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法には、大きく分けて天然物から抽出する方法と化学合成によって得る方法の2通りがある。

硫酸化多糖は藻類から動物まで様々な生物の体内に存在する多糖類であるため、天然物からの抽出が多く行われており、工業的手法が確立されている。しかし、生物由来の硫酸化多糖には特定の硫酸化パターンのみで構成されるものは存在しないため、天然物から硫酸化多糖・オリゴ糖を供給する場合、任意の硫酸化パターンのみをもつものを得ることはほぼ不可能といえる。

一方、化学合成によって得る手法の1つである逐次合成法を用いることで任意の水酸基やアミノ基を確実に硫酸化した糖鎖を得ることが可能であり、これまでに様々な硫酸化オリゴ糖の合成が報告されてきた。しかしながら、任意の水酸基やアミノ基を特定の保護基で保護しながら糖鎖を立体選択的に伸長していったのちに、特定の水酸基を脱保護→硫酸化→残りの水酸基やアミノ基を脱保護するという多段階のステップが必要となることに加え、この手法でも必ずしも目的とする水酸基やアミノ基が硫酸化されるとは限らない。

そこで三つ目の方法として、硫酸基の個数や位置の確認が容易である単糖や二糖の段階で任意の水酸基やアミノ基を硫酸化したのちに糖鎖伸長を行う方法に着目した。

この方法であれば、理論的には確実に目的とする硫酸化オリゴ糖を得られるうえに、糖鎖合成の最終段階での acetamide の硫酸化のような副反応を避けることもできる。しかし実際には、硫酸化された糖は縮合に用いられるジクロロメタンなどの非極性非プロトン性溶媒には不溶であるほか、遊離のアニオンが化学反応の反応点となりうる。このため、硫酸化後は糖鎖伸長のような糖鎖合成における重要な反応の多くが行えない。

この手法で硫酸化オリゴ糖を合成するためには、硫酸化後も糖鎖伸長が可能な「保護硫酸基」を用いる必要がある。保護硫酸基は硫酸基をアルキル基で保護したものである。保護硫酸化された糖はアニオン性をもたず、ジクロロメタンなどの溶媒に可溶であるため、保護硫酸化後にも従来型の糖鎖伸長が可能である。つまり、任意の場所に確実に保護硫酸基を導入した単糖を縮合していけば、目的とする純粋な硫酸化パターンをもつオリゴ糖を任意の鎖長で得ることができる。保護硫酸基のアルキル部分としては、これまでに phenyl, neopentyl, isobutyl, 2,2,2-trifluoroethyl などが報告されているが、これらの保護硫酸基には導入、脱保護時の副反応や、用いる試薬に高い毒性や爆発性があるといった問題点がある。

そこで我々は、近年報告された 2,2,2-trichloroethyl (TCE) 基で保護した硫酸基 ($-\text{SO}_3\text{TCE}$) に着目した。TCE 硫酸基は、Pd などの貴金属を触媒に用いる加水素分解や、Zn を用いた温和な条件で定量的に遊離の硫酸基に変換できる。また、TCE 硫酸化試薬である SMIS や SDIS を用いて、温和な条件下、水酸基を高収率で TCE 硫酸化できることが示されている。しかし TCE 硫酸基を用いた硫酸化オリゴ糖合成の報告例はほとんどない。そこで著者は、これらの硫酸化試薬を用いた TCE 硫酸化オリゴ糖の合成をつうじて、TCE 硫酸基の導入や TCE 硫酸基の種々の反応に対する耐性を検討することとした。

第二章 水酸基の TCE 硫酸化

第一節 緒言

第一章で述べたように、従来の硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法では、天然物から抽出する方法と化学合成によって得る方法のどちらにおいても、特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された高硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることが困難であるという問題点がある。そこで著者は保護硫酸基を用いた逐次合成法による硫酸化オリゴ糖の合成に着目した。単糖や二糖の段階で任意の水酸基を保護硫酸化したのちに糖鎖伸長を行い、最終的に硫酸基の保護基を除去することで、理論上は任意の位置が確実に硫酸化されたオリゴ糖を合成することが可能である。

保護硫酸基のアルキル部分として、Pd などの貴金属を用いた加水素分解や、Zn を用いたハロゲン化を足がかりとする還元反応という、いずれも温和な反応条件によって除去可能な 2,2,2-trichloroethyl (TCE)基に着目した (Fig. 2-1-1)。TCE 硫酸基の導入方法としては、Taylor のグループによって、TCE 硫酸化試薬 (SMIS, SDIS)を用いた高収率での TCE 硫酸化が報告されている^{41,42,44)}。

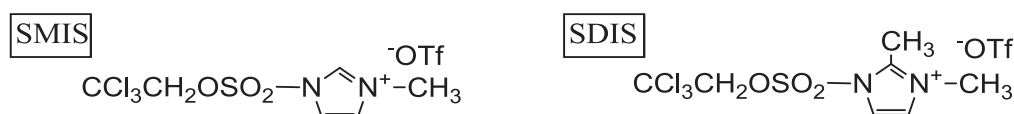


Fig. 2-1-1 TCE 硫酸化試薬

Ingram と Taylor による 2006 年の報告⁴¹⁾では、TCE 硫酸化基質と SMIS を、tetrahydrofuran (THF)中、1-methylimidazole (MeIm)を塩基に用いて反応させることで TCE 硫酸化を行っている。また、同じ研究グループによる 2009 年の報告^{42,44)}によると、TCE 硫酸化基質と SDIS を、 CH_2Cl_2 中、1,2-dimethylimidazole (DMI) を塩基に用いて反応させている (Table 2-1-1)。SMIS を用いた 2006 年の報告⁴¹⁾では、単糖の水酸基 1 ヶ所に対する TCE 硫酸化を高収率で行っている。置換基として acetyl (Ac)基 (Entry 1), benzyl (Bn)基 (Entry 1,2), 4-methoxyphenyl (MP)基 (Entry 1), thio glycoside (-STol, -SC₆H₄CH₃) (Entry 2), benzoyl (Bz)基 (Entry 2), isopropylidene acetal (Entry 3)が反応に耐えることが示されており、その他にも benzylidene acetal や methyl glycoside, benzyl glycoside が SMIS を用いた TCE 硫酸化に耐えうることを報告している。

一方、SDIS を用いた 2009 年の報告^{42,44)}では、アミノ基 (Entry 7)や複数箇所の水酸基の TCE 硫酸化 (equatorial *cis*-2,3-diol, equatorial *cis*-3,4-diol, 3,6-diol, 4,6-diol)を行っている。また、2006 年 TCE 硫酸化の反応条件への耐性が報告された官能基に加え、benzylamine (NHBn) (Entry 4), allyl (All)基 (Entry 4,6), 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc)基 (Entry 6)についても、TCE 硫酸化の反応条件に耐えうることを報告された。

Table 2-1-1 Taylor らによる TCE 硫酸基の導入例 ^{41,42,44)}

Entry	Substrates	Reaction conditions	TCE sulfated products	Yields
1		a		81%
2		a		91%
3		a		87%
4		b		65%
5		b		85%
6		b		77%
7		b		88%

Reaction conditions: a) SMIS, MeIm /THF, 0 °C to rt; b) SDIS, DMI /CH₂Cl₂, 0 °C to rt.

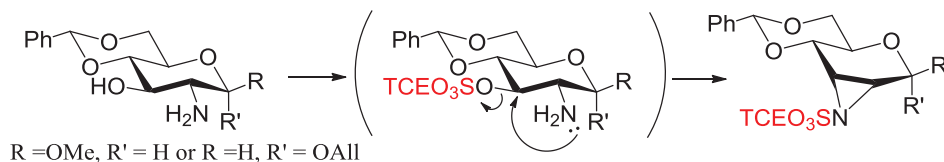
このように、SMISまたはSDISを用いることで、高収率に水酸基やアミノ基がTCE硫酸化されることが示されている。その一方で、TCE硫酸基導入時の副反応についてもこれらの論文内で同時に報告がなされている (Table 2-1-2)。Entry 1では、隣接するアミノ基と水酸基をTCE硫酸化している。その結果、TCEO₃SO₃を脱離基として隣接するアミノ基がC-3に求核攻撃したことによって生じる分子内環化化合物が形成している。その一方で、benzylamineと隣接する水酸基をTCE硫酸化した場合には環化化合物は生成していない (Entry 2)。窒素原子の求核性はsulfamideよりもbenzylamineの方が高いと考えられることから、3位水酸基がTCE硫酸化されるとともに速やかに分子内環化反応が起こり、ついで生成したaziridine環の窒素がTCE硫酸化されたのではないかとこの論文の著者らは

考察している (Scheme 2-1-1). また, thio glycosideの6位 (一級) 水酸基をTCE硫酸化した際には, 系が複雑になった (Entry 3). Entry 4の実験において環状sulfonium ionの生成が確認されたことから, Entry 3の反応でも同様に環状sulfonium ionが系内で生成することで系が複雑化している可能性があることが述べられている.

Table 2-1-2 SDIS を用いた TCE 硫酸化における副反応^{42,44)}

Entry	Substrates	Products	Entry	Substrates	Products
1	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ (60%) $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$ (55%)	3	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$	Complex mixture
2	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ (65%) $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$	4	 $R = \text{OMe}, R' = \text{H}$ $R = \text{H}, R' = \text{OAll}$	Complex mixture

Reaction conditions; SDIS, DMI / CH_2Cl_2



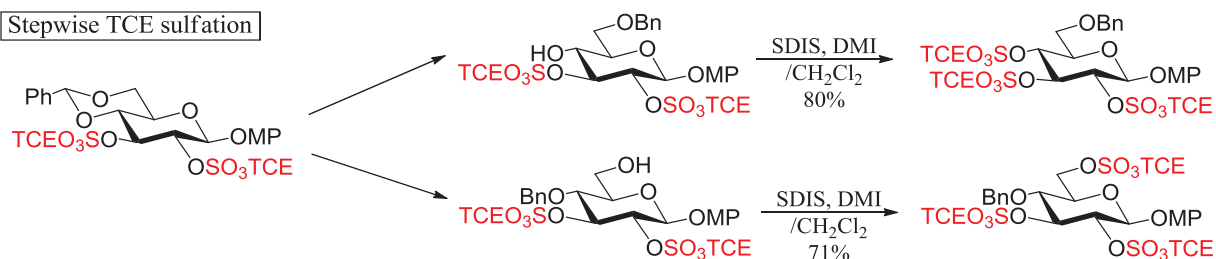
Scheme 2-1-1 TCE 硫酸化における分子内環化化合物の形成⁴⁴⁾

また, tris TCE sulfate を合成する際には, triol に対して直接 TCE 硫酸化を行った場合には系が複雑化するが, 段階的な TCE 硫酸化を行った場合には高収率で tris TCE sulfate が得られたことが報告されている (Scheme 2-1-2). しかし, 一段階の TCE 硫酸化で系が複雑になった理由についての記述はなく, 詳細は不明である.

TCE sulfation of triol



Stepwise TCE sulfation



Scheme 2-1-2 Tris TCE sulfate の合成 ⁴²⁾

これらのことから筆者は、TCE 硫酸基を硫酸化オリゴ糖合成に用いるためには、導入時における位置選択性や副反応について精査していく必要があると考えた。そこで、種々の糖の 1 ヶ所ないしは複数ヶ所の水酸基への TCE 硫酸基の導入を行い、TCE 硫酸基導入時の副反応について調査するとともに、TCE 硫酸化の位置選択性や、まだ報告されていない官能基への影響についても検討することとした。

第二節 TCE 硫酸化基質の選択と合成

本研究では、グルコース (Glc) とグルコサミン (GlcN) の水酸基を位置選択的に TCE 硫酸化し、種々の反応に対する耐性を調査することとした。硫酸化基質としては、水酸基を1~3ヶ所もつ既知の単糖および二糖誘導体 (**1**⁴⁵⁾, **2**⁴⁶⁾, **3**⁴⁷⁾, **4**⁴⁸⁾, **5**⁴⁹⁾, **7**²⁶⁾, **8**) を用いることとした (Fig. 2-2-1)。化合物 (**6**) は **1** から2工程で誘導した。

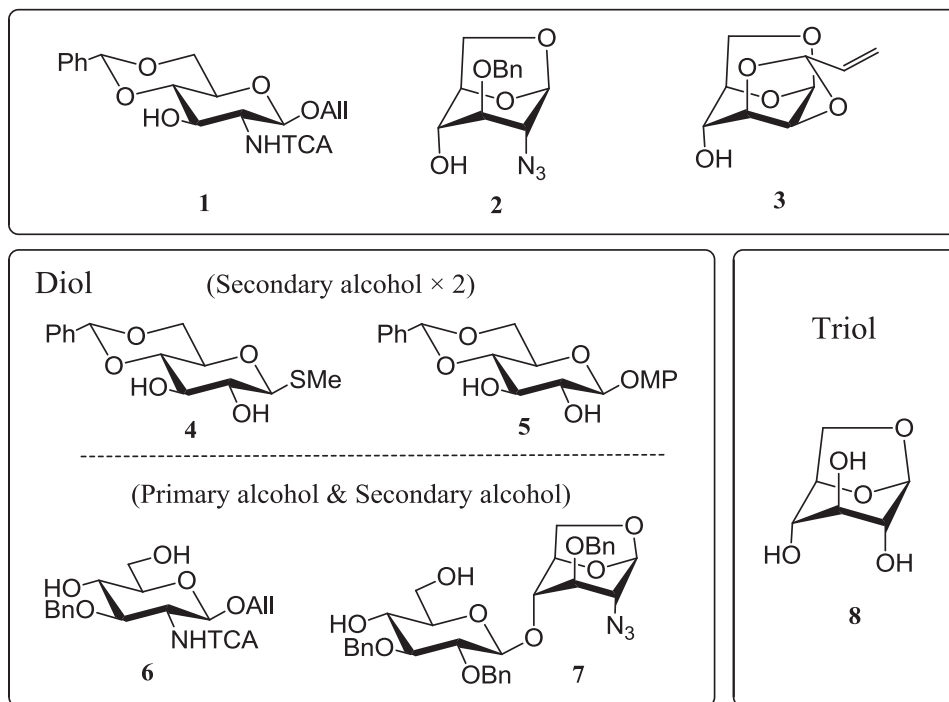


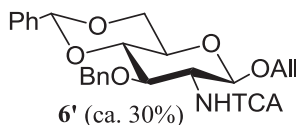
Fig. 2-2-1 硫酸化基質

【GlcN 誘導体 (**6'**) の合成】

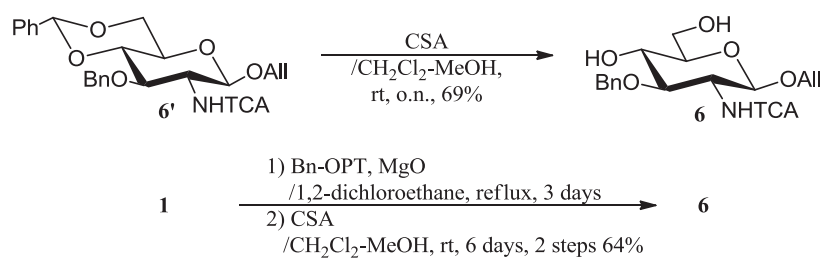
化合物 (**1**) に対し、4 位水酸基への Bn 基の導入を行った (Table 2-2-1)。まず、DMSO 中、**1** に NaH と benzyl bromide (BnBr) を順次反応させ、4-*O*-Bn 体 (**6'**) を約 30% の収率で得た (Entry 1)。しかしこの操作は、TCA 基が反応して生じる副生成物や原料回収の割合が多く、目的物の単離が困難であった。そこで、他の方法による Bn 化を検討した。まず、triflic acid (TfOH) を用いて **1** を benzyl-2,2,2-trichloroacetimidate (Bn imidate) と反応させてみたが、反応系が複雑になり目的物がほとんど生成しなかった (Entry 2)。続いて、**1** を DMF 中、Ag₂O と KI を用いて、0 °C から室温まで連続的に温度を上昇させながら BnBr と反応させた (Entry 3)。しかし、この方法でも反応系が複雑になり目的物が生成しなかった。そこで、2005 年に Poon らによって報告された、中性条件での Bn 化⁵⁰⁾に着目した。Poon らの報告に従い、**1** を 1,2-dichloroethane に溶解して 2-benzyl-1-methylpyridinium

triflate (Bn-OPT)と MgO を加えて一晩加熱還流した結果, **6'**を 60%の収率で得ることができた (Entry 4).

Table 2-2-1 化合物 (**1**)の Bn 化

Entry	Reaction conditions	Results
1	BnBr, NaH /DMSO, rt, o.n.	 6' (ca. 30%)
2	Bn imidate, TfOH /CH ₂ Cl ₂ , rt, 3 h	Multi spots
3	BnBr, Ag ₂ O, KI /DMF, 0 °C to rt, o.n.	Multi spots
4	Bn-OPT, MgO /1,2-dichloroethane, reflux, o.n.	6' (60%)

以上の結果より, **6'**の合成には Bn-OPT を用いることとした. 続いて, CH₂Cl₂/MeOH = 1/1 中, CSA を用いて **6'**の benzylidene acetal を除去し, **6** を 69%の収率で得た (Scheme 2-2-1). また, Bn-OPT 化後に得られた **6'**の粗生成物を benzylidene acetal 除去後に精製することで, 精製ロスを減少させ 2 工程 64%で **6** を合成できた⁵¹⁾.



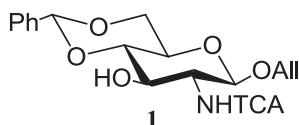

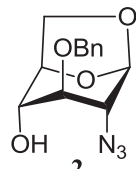
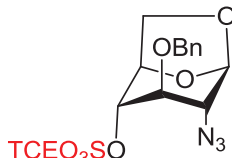
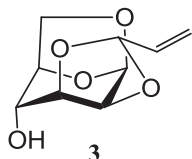
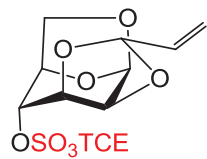
Scheme 2-2-1 Benzylidene acetal の除去

第三節では, **1**~**8** の各基質を用いて, 糖水酸基へ TCE 硫酸基を導入する際の位置選択性や他の保護基への影響を検討した.

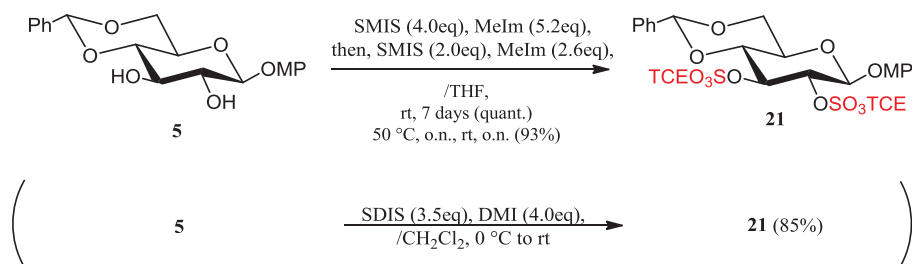
第三節 種々の水酸基への TCE 硫酸基の導入と副反応

本節では種々の糖水酸基の TCE 硫酸化の検討について述べる. 以下の TCE 硫酸化は, Taylor らによる報告^{41,42)}を参考に行った. TCE 硫酸化試薬 (SMIS, SDIS)は市販されていないため, Taylor らの報告^{41,42)}に従って合成した. 化合物 (1~3)の水酸基 1 ヶ所の TCE 硫酸化では, 目的物である 9~11 をそれぞれ高収率で得ることができた (Table 2-3-1). また, 長時間の反応にも, 副生成物の発生や基質, 目的物の分解はおこらなかった.

Table 2-3-1 水酸基 1 ヶ所の TCE 硫酸化

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1	 1	SMIS (3.9eq), MeIm (3.0eq) /THF, rt, 7 days	 9 (88%)
2	 2	SMIS (2.0eq), MeIm (2.6eq) /THF, rt, o.n.	 10 (99%)
3	 3	SDIS (1.5eq), DMI (1.8eq) /CH ₂ Cl ₂ , rt, o.n.	 11 (87%)

続いて, diol の TCE 硫酸化を行った. SDIS と thio glycoside の 2,3-diol (4)を, CH₂Cl₂ 中, DMI 存在下で反応させると, 一晩で 3 位水酸基が TCE 硫酸化された 12 が得られた (Table 2-3-2, Entry 1). また, 引き続き反応を 5 日間行ったが, 2 位水酸基が TCE 硫酸化された化合物は得られず, TLC 上で 4 と 12 の分解が確認された. 一方, MP (*O*-)グリコシド (5)の 2, 3 位水酸基を TCE 硫酸化した場合は bis TCE sulfate (21)が高収率で得られることが, 我々の実験や Taylor らの報告⁴²⁾によって明らかになった (Scheme 2-3-1). このことから, 4 の TCE 硫酸化における位置選択性は 1 位の methylthio 基によるものであると考えられる. これまでにも, thio glycoside の 2 位水酸基は TCE 硫酸化されないという報告がなされている^{29,42)}. はっきりした理由はわからないが, これらの報告と同様に, 4 の 2 位水酸基は TCE 硫酸化されなかった.



Scheme 2-3-1 2,3-Diol (**5**)の TCE 硫酸化

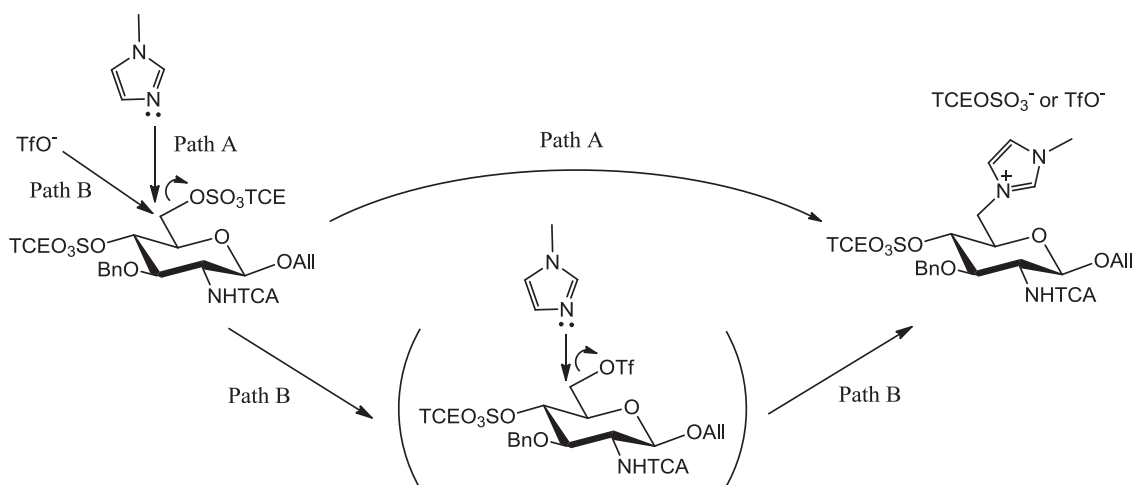
括弧内は Taylor らによる結果²⁾

続いて, GlcN 型 4,6-diol と Glc 型 4,6-diol を TCE 硫酸化する際の位置選択性について検討した (Table 2-3-2, Entry 2~7)⁵¹⁾. GlcN 型 4,6-diol (**6**)に対して 4.6 当量の SMIS と 5.7 当量の MeIm を用いて TCE 硫酸化を行った結果, 4,6-bis TCE sulfate (**13**)と 6-TCE sulfate (**14**)がそれぞれ収率 11%と 12%で得られた (Entry 2). また, imidazole 置換体 (**15**)が 34%得られた. この置換反応には, 二通りの反応経路が考えられる (Scheme 1). 一つは, TCEOSO₃を脱離基として, MeIm が C-6 に求核攻撃する経路 (Path A)である. もう一方は, triflate を経て MeIm が C-6 に求核攻撃を行う経路 (Path B)である. Triflate 化された化合物を TLC 上で確認することはできなかったが, triflate は TLC 上で容易に加水分解すると考えられるため, imidazole 置換体がどちらの反応経路をたどって形成されたかは明らかでない.

また, 単離した **14**に対して TCE 硫酸化を行ったが, 4,6-bis TCE sulfate は得られなかった (Entry 3). このことから, Glc 型 4,6-diol の TCE 硫酸化においては, 先に 6 位水酸基が硫酸化されると 4 位水酸基は硫酸化されないことが判明した. 一方, SDIS と DMI を用いて **6**の TCE 硫酸化を行った結果, 試薬の当量を制限した場合は, bis TCE sulfate (**13**)と mono TCE sulfate (**14**)がそれぞれ 23%と 43%得られたのに対し, **13**の収率向上のため過剰の試薬を加え長時間反応した場合, 多くの imidazole 置換体 (**16**)が生成した (Entry 4, 5). Glc 型 4,6-diol (**7**)についても Entry 2, 5 と同様に過剰の TCE 硫酸化試薬を用いて硫酸化を行った結果, imidazole 置換体 (**19**, **20a**, **20b**)が生成した (Entry 6, 7).

Table 2-3-2 Diol の TCE 硫酸化

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1		SDIS (2.1eq), DMI (2.4eq) /CH ₂ Cl ₂ , rt, o.n.	 12 (94%)
2		SMIS (4.6eq), MeIm (5.7eq) /THF, rt, o.n.	 13 R ¹ = R ² = SO ₃ TCE (11%) 14 R ¹ = H, R ² = SO ₃ TCE (12%) 15 (34%)
3	14	SMIS (1.9eq), MeIm (2.6eq) /THF, rt, 3 days	No Reaction
4	6	SDIS (4.6eq), DMI (5.8eq) /CH ₂ Cl ₂ , rt, o.n.	13 (23%) 14 (43%)
5	6	SDIS (8.0eq), DMI (9.6eq) /CH ₂ Cl ₂ , rt, 5 days	13 (29%) 16 (62%)
6		SMIS (8.0eq), MeIm (9.6eq) / THF, rt, 5 days	 17 R ¹ = R ² = SO ₃ TCE (3%) 18 R ¹ = H, R ² = SO ₃ TCE (7%) 19 (47%)
7	7	SDIS (8.0eq), DMI (9.6eq) / CH ₂ Cl ₂ , rt, 5 days	 20a (20%) 20b (8%)



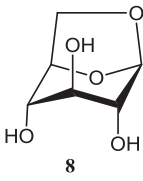
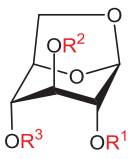
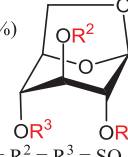
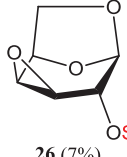
Scheme 2-3-2 Imidazole 置換体 (15)の推定反応機構

次に, triol (**8**)の TCE 硫酸化を行った(Table 2-3-3)⁵¹⁾. 化合物 (**8**)を THF 中, SMIS の当量を制限して反応させた結果, TCE 硫酸化化合物 (**22~24**)をそれぞれ 17%, 14%, 30%の収率で得た (Entry 1). 込み入っている 3 位水酸基が立体選択的に TCE 硫酸化された化合物は得られなかった. この結果から, 試薬の当量を制限することで選択的に 2 位と 4 位を保護硫酸化できることがわかった. 試薬の当量を 6 当量に増やすことで 3 位も TCE 硫酸化された tris TCE sulfate (**25**)を得ることができる. また, 18 当量の SMIS を用いた場合には基質の分解が起こった.

CH₂Cl₂ 中, SDIS を用いた TCE 硫酸化を行った場合, bis TCE sulfate (**24**)と tris TCE sulfate (**25**)がそれぞれ 16%と 24%の収率で得られるとともに, TCEOSO₃を脱離基として 3 位水酸基が 4 位炭素に求核攻撃したことによって生じた分子内環化化合物 (**26**)が生成した (Entry 2). 一方, 溶媒を CH₂Cl₂ から THF に変更した場合には **26** は生成せず, Entry 1 と似た結果が得られた (Entry 3). これらの反応の収率が低いのは, **8** が完全に消費されていないためである.

これらの結果から, **8** の TCE 硫酸化において以下のことが推測される. 溶媒として CH₂Cl₂ を用いた場合には原料である triol (**8**)の溶解性が mono TCE sulfates (**22, 23**)よりも低いため, 反応系内でまず生じた **22** や **23** が優先的に TCE 硫酸化試薬と反応していく. その結果, より TCE 硫酸化度の高い **24** や **25** が優先して生成する. これに対して, Entry 1 と 3 のように CH₂Cl₂ よりも高い極性をもつ THF を溶媒として用いた場合には, **8** の溶解性が高くなるため mono TCE sulfates との反応性の差があまり生じず, **22~25** がそれぞれ得られたと考えられる.

Table 2-3-3 Triol の TCE 硫酸化

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1	 8	SMIS(1.5eq) Melm (1.5eq) /THF, rt, o.n.	 22 R ¹ = SO ₃ TCE, R ² = R ³ = H (17%) 23 R ³ = SO ₃ TCE, R ¹ = R ² = H (14%) 24 R ¹ = R ³ = SO ₃ TCE, R ² = H (30%)
2	8	SDIS (2.0eq) DMI (2.0eq) /CH ₂ Cl ₂ , rt, o.n.	24 (16%)  25 R ¹ = R ² = R ³ = SO ₃ TCE (25%)  26 (7%)
3	8	SDIS (2.0eq) DMI (2.1eq) /THF, rt, o.n.	22 (17%) 23 (23%) 24 (15%) 25 (7%)

本節では, SMIS と SDIS を用いて様々な TCE 硫酸化糖を合成するとともに, TCE 硫酸化におけるいくつかの副反応を明らかにした. 第三章では, これらの糖を用いて TCE 硫酸基の種々の反応における耐性を検証したことについて述べる. また, imidazole 置換体の形成を避けて 4,6-bis TCE sulfate を合成する有効な方法についても検討を行った.

第四節 まとめ

Taylor らの報告では, SMIS または SDIS を用いることで, 水酸基やアミノ基が高収率で TCE 硫酸化できることが示されている. その一方で, TCE 硫酸基導入時の副反応についてもこれらの論文内で報告されているが, その詳細は不明であった. TCE 硫酸基を硫酸化オリゴ糖合成に用いるためには, 導入時における位置選択性や副反応について精査する必要があった.

そこで本章では, 種々の糖の 1 ヶ所ないしは複数ヶ所の水酸基への TCE 硫酸基の導入を行い, TCE 硫酸基導入時の副反応をつきとめ, TCE 硫酸化の位置選択性や, まだ報告されていない官能基への影響についても明らかにした.

第二節では, TCE 硫酸化基質の選択と合成を行い, 第三節でそれらの基質の TCE 硫酸化を検討した. 水酸基 1 ヶ所の TCE 硫酸化では, 目的物をそれぞれ高収率で得ることができ, 長時間の反応にも, 副生成物の発生や基質, 目的物の分解はおこらなかった. Glc の 2, 3 位水酸基 (2,3-*trans*-diol) の TCE 硫酸化を行った結果, thio glycoside の場合に非常に高い位置選択性がみられた. また, GlcN と Glc の 4, 6 位水酸基の TCE 硫酸化では, imidazole 置換体の形成や, 先に 6 位水酸基が TCE 硫酸化されると 4 位水酸基は TCE 硫酸化されないことを明らかにした. また, triol の TCE 硫酸化では, 分子内環化化合物の形成を確認するとともに, TCE 硫酸化において基質の溶媒への溶解性が反応結果に与える影響を明らかにした.

このように, 本章では TCE 硫酸化におけるいくつかの副反応の明らかになったほか, 周辺の官能基の影響によって TCE 硫酸化に位置選択的が生じることが明らかになった.

第三章では, こうして得られた TCE 硫酸化糖を用いて, グリコシル化を含む種々の化学反応における TCE 硫酸基の耐性を検討していくこととした.

第三章 TCE 硫酸化糖の種々の反応に対する耐性

第一節 緒言

第一章三節で述べたように、従来の硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法では、天然物から抽出する方法と化学合成によって得る方法のどちらにおいても、特定の水酸基に正確に硫酸基が導入された高硫酸化多糖・オリゴ糖を得ることが困難であるという問題点が残されている。そこで著者は、単糖や二糖の段階で任意の水酸基を保護硫酸化したのちに糖鎖伸長を行っていく方法に着目し、保護硫酸基の中でも温和な条件下、高収率での導入・脱保護が報告されている TCE 硫酸基を硫酸基前駆体として選択した。

TCE 硫酸基は比較的最近報告がなされた保護硫酸基であるため、これまでに TCE 硫酸基を用いて硫酸化オリゴ糖を合成した報告は二報のみである。2014 年の Greerdink らの報告⁵²⁾では、TCE 硫酸を用いた sulfolipid の合成が報告されている。しかし、合成の最終段階で TCE 硫酸の導入、TCE 基の除去を行っているだけである。また、2014 年に Tiruchinapally らによってヘパリン四糖の合成が報告されている²⁹⁾。この報告では、ヘパリン四糖あたり TCE 硫酸基は 1 ヶ所、一級水酸基にしか用いられておらず、これらの報告で TCE 硫酸を用いた硫酸化オリゴ糖合成の知見が十分に得られたとは言い難い。TCE 硫酸基を硫酸化オリゴ糖合成において使用するためには、TCE 硫酸の各種の反応に対する耐性を知る必要がある。

TCE 硫酸基を糖に導入してはいるが硫酸化オリゴ糖まで誘導していない例は、これまでに Taylor のグループによって数報が発表されており、その中で TCE 硫酸基の耐性についていくつかの反応が報告されている (Table 3-1-1)^{41,44)}。2006 年の報告⁴¹⁾では、水酸基 1 ヶ所を保護硫酸化した単糖に対し、NaOMe を用いた 6 位 Ac 基の除去 (Entry 1), Et₃SiH を用いた選択的な benzylidene acetal の還元開裂 (Entry 2,3), アノマー位の trichloroacetimidate 化 (Entry 4), Zn を用いた保護硫酸基の脱保護 (Entry 5)が高収率で行えたことが示されており、その他にも、ZnCl₂ と無水酢酸、酢酸を用いた 6 位 Bn 基の Ac 基への変換、酸を用いた benzylidene acetal の加溶媒分解、NBS を用いた thio glycoside の加水分解、白熱灯を用いた Bn 基の除去に保護硫酸基は耐えることが報告された。また、2009 年の報告⁴⁴⁾では、Pd を用いた保護硫酸基の脱保護が報告されている (Entry 6)。

このように、Taylor らの報告において、TCE 硫酸基は多くの反応において耐性をもつことが明らかにされており、TCE 硫酸化基質の化学反応における副反応の記述は見られない。しかし、本章二節で詳しく述べるが、Entry 4 で報告されたようなアノマー位の trichloroacetimidate 化において、CCl₃CN の当量によって生成物が大きく異なってくことを著者は見出した⁵¹⁾。このことから、硫酸化オリゴ糖合成における TCE 硫酸基の適応範囲をより明確にするために、より多くの反応に対する TCE 硫酸基の耐性を検討する必要がある。

Table 3-1-1 TCE 硫酸化糖に対する種々の反応^{41,44)}

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1		a	
2		b	
3		c	
4		d	
5		e	
6		f	

Reaction conditions; a) NaOMe in MeOH, 3 h, 85%; b) TfOH, Et₃SiH, MS4A, -78 °C /CH₂Cl₂, 1 h, 96%; c) PhBCl₂, Et₃SiH, MS4A, -78 °C /CH₂Cl₂, 1 h, 87%; d) DBU, Cl₃CCN, /CH₂Cl₂, -40 °C to -10 °C, 3 h, 80%; e) HCO₂NH₄, Zn /MeOH, rt, 6 h, 96%; f) Pd(OH)₂, HCO₂NH₄, H₂ /MeOH, rt, 34 h, then, Na⁺ ion exchange, 93%.

また、オリゴ糖合成において必要不可欠なグリコシル化における TCE 硫酸基の耐性や立体選択性における影響については、TCE 硫酸基をもつ基質のグリコシル化の報告は未だ2報のみであり、十分な知見は得られていない (Fig. 3-1-1)^{29,41)}。Figure 3-1-1, a では、TCE 硫酸化糖受容体と TCE 硫酸化糖供与体を MS4A 存在下、trimethylsilyl triflate (TMSOTf)を用いて収率 68%で二糖を得ている⁴¹⁾。また、Figure 3-1-1 の b と c では、糖供与体または糖受容体に TCE 硫酸基をもつ基質を、*p*-methylbenzenesulfonyl chloride (*p*-TolSOCl)と silver triflate (AgOTf)を用いて高収率で縮合している²⁹⁾。しかし、これらの報告では、高い電子吸引性をもつ TCE 硫酸基の存在がグリコシル化に及ぼす影響につ

いては考察されておらず, TCE 硫酸基の形状から推測される TCE 硫酸の隣接基効果については不明である.

参考例として, 構造が類似している 2,2,2-trifluoroethyl (TFE) 硫酸基の隣接基効果について 2004 年に Linhardt らが報告している (Scheme 3-1-1)³⁸⁾. TFE 硫酸基と本研究で扱う TCE 硫酸基は, エチル基の 2 位炭素を置換するハロゲンの種類が異なるだけである. Linhardt らは, 2 位水酸基を TFE 硫酸化した糖 imidate と一級水酸基との縮合を行っており, Lewis 酸として TMSOTf を用いた場合には立体選択性はほとんどなく, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合には β 選択性が増加するものの, 完全な選択性は得られていない. また, これらの反応は室温で行われているが, 低温 (-15°C) で反応を行っても立体選択性は向上しなかったことが述べられており, TFE 硫酸基の隣接基効果は非常に弱いことを明らかにしている. 隣接基効果は 1,2-*trans* グリコシド結合を形成する上で非常に有効な手段である. そのため, TCE 硫酸基が TFE 硫酸基と同様に隣接基関与能をほとんど持たないのか, TFE 硫酸基と異なり隣接基関与能を持つかは, TCE 硫酸基を用いたオリゴ糖合成において非常に重要なポイントである.

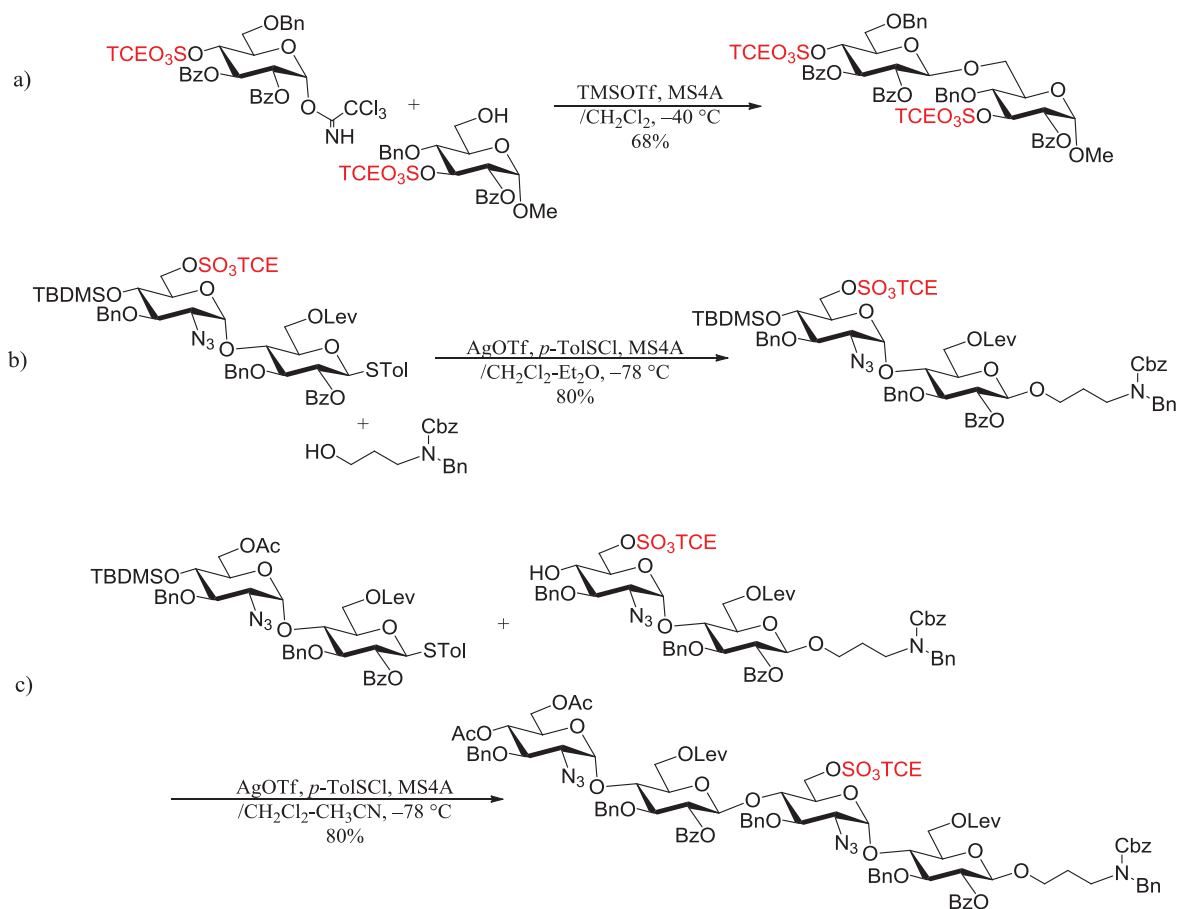
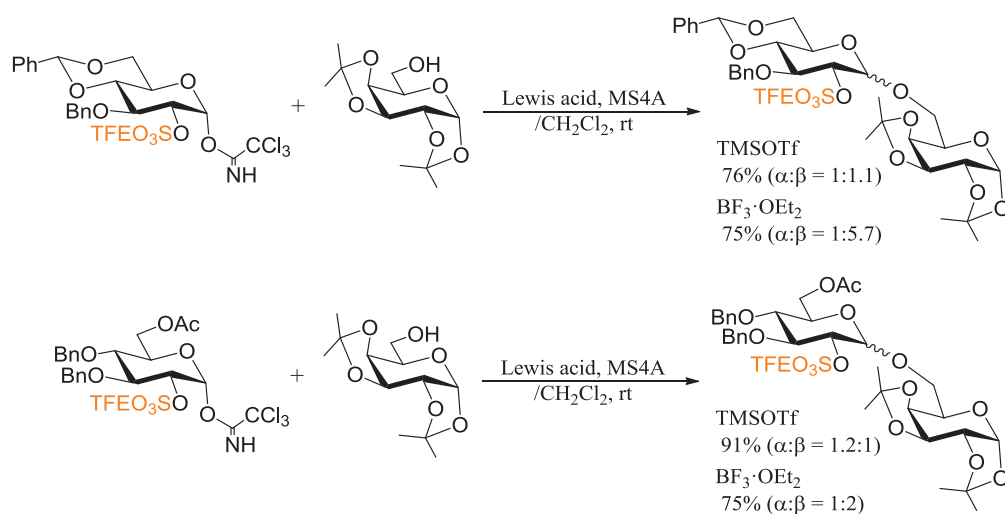


Fig. 3-1-1 TCE 硫酸化糖を糖供与体または糖受容体として用いたグリコシル化^{29,41)}



Scheme 3-1-1 2,2,2-Trifluoroethyl (TFE)硫酸基の隣接基関与能³⁸⁾

このように、TCE 硫酸基を硫酸化オリゴ糖合成に用いるにあたって、TCE 硫酸基の種々の反応における耐性や影響、またグリコシル化における隣接基効果などを検討する必要がある。これらの背景から本章では、第二章で合成したTCE硫酸化糖を基質として、グリコシル化を含む種々の反応における TCE 硫酸基の耐性の検討を行った結果について述べる。

第二節 TCE 硫酸化糖の種々の反応に対する耐性

本節では、第二章でTCE 硫酸基を導入したグルコサミン (9), 1,6-アンヒドログルコース (10), 1,6-アンヒドロマンノース (11), グルコース (21) (Fig. 3-2-1)に対して種々の反応を行い, TCE 硫酸基の各反応条件に対する耐性を検討することとした.

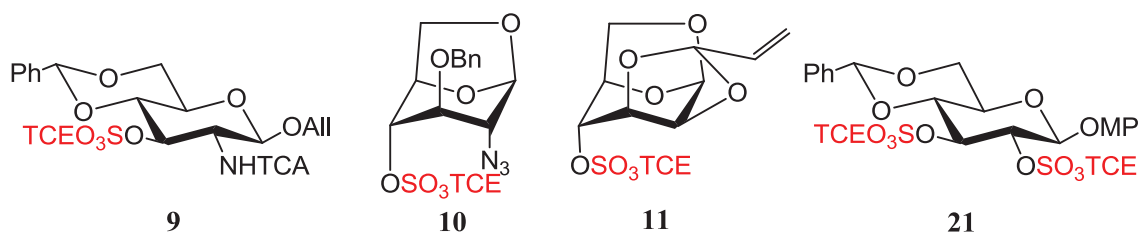


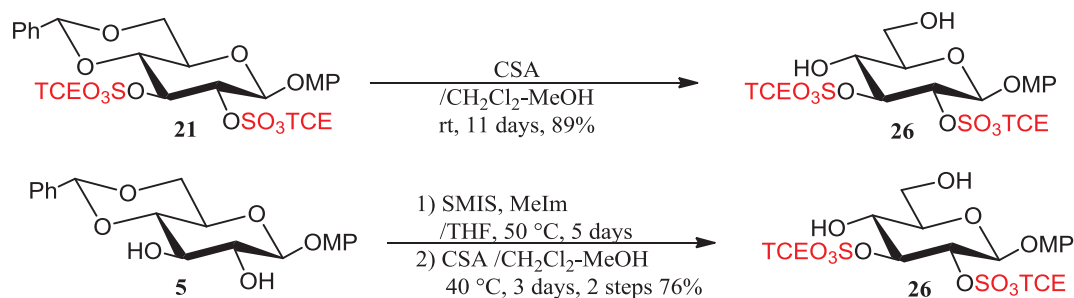
Fig. 3-2-1 TCE 硫酸化糖 (9, 10, 11, 21)

【酸性条件下での反応】

《Benzylidene acetal のメタノリシス》

酸性条件下での benzylidene acetal の除去を検討した (Scheme 3-2-1). 化合物 (21)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 1/1$ に溶解し, camphorsulfonic acid (CSA)を用いて pH を約 3 に調整した. 4 日間攪拌したところ, TLC 上で基質の多くは diol (26)へと分解されたが, 1 割程度の 21 が残っていた. そこでさらに 7 日間反応を行ったところ 21 は完全に消失し, 26 を 89% の収率で得た. Taylor らも同様の反応を行っており, 21 を CH_2Cl_2 と MeOH の混合溶媒中, TsOH を酸触媒として用い, 収率 80%で 26 を合成している⁴²⁾.

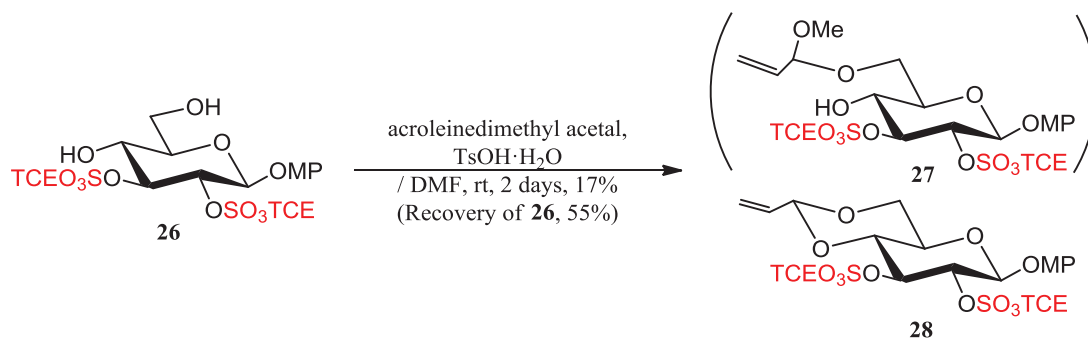
また, 加熱による反応時間の短縮を試みた. 2, 3-diol (5)に対して SMIS と Melm を加え, 50 °C で 5 日間反応させることで bis TCE sulfate 化した. 反応液を飽和食塩水などで洗浄したのちに揮発性分を減圧除去して得られた bis TCE sulfate の粗生成物に対して, CSA を用いたメタノリシスを 40 °C で行ったところ, 3 日で反応は完了し, 26 が 2 工程収率 76%で得られた. これらの反応条件に TCE 硫酸基は安定であった.



Scheme 3-2-1 Benzylidene acetal の除去

《酸性条件での acetal 化 (propenylidene 化)》

得られた **26** に対して propenylidene 化を行った (Scheme 3-2-2). 4,6-diol (**26**) を DMF 中, *p*-toluenesulfonic acid (TsOH) を用いて acroleinedimethyl acetal [$\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OMe})_2$] と 2 日間反応させ, propenylidene acetal (**28**) を収率 17% で得るとともに, **26** を 55% 回収した. また, TLC 上で propenylidene 化が不完全である化合物 (**27**) と思われるスポットが **28** と同程度の量見られた (構造未確認). 長時間の反応や加熱を行った結果, 基質の分解は起こらなかったが, **27** と思われるスポットの減少は見られず, 収率は向上しなかった. propenylidene 化があまり進行しなかった原因としては, 電子吸引基である TCE 硫酸基が 2 位と 3 位に存在することで 4 位水酸基の求核性が低下していることが考えられる.



Scheme 3-2-2 4, 6-diol の propenylidene 化

《アセトリシス》

1, 6-アンヒドロ糖 (**10**, **29**) (**29** の合成については本節の後半に述べる) に対しそれぞれアセトリシスを行った (Table 3-2-1).

1, 6-アンヒドロ糖 (**10**) を無水酢酸 (Ac_2O), トリフルオロ酢酸 (TFA), 酢酸 (AcOH) の混合溶液に溶解し室温で反応させた結果, 分解物等を生じることなく 86% という高収率で対応する diacetate (**30**) を得た (Entry 1). また, NHTCA 化された **29** に対しても同様

の検討を行った。化合物 (29) に対して室温でアセトリシスを行った結果, 10 の場合とは異なり反応はほとんど進行しなかった。そこで反応液を 40 °C に加熱しながら終夜反応させ, のちに反応液を減圧して低沸点物質を除去し, 目的とする 31 を得た (Entry 2)。これらの結果から, TCE 硫酸基はメタノリシスやアセトリシス, propenylidene 化のような酸性条件での反応条件に長時間耐えることが判明した。しかしながら, TCE 硫酸エステルをもつ基質は, TCE 硫酸基の強い電子吸引性のためと思われる著しい求核性の低下がみられた。


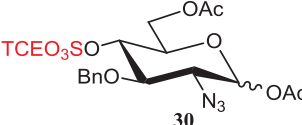
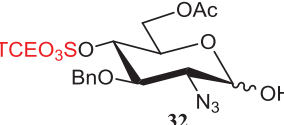
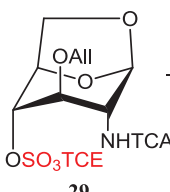
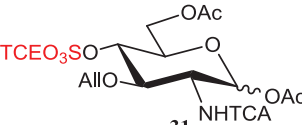
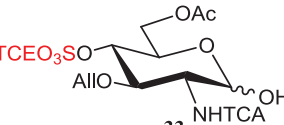
【弱塩基性条件下でのけん化】

《H₂NNH₂・AcOH を用いた弱塩基性条件下でのアノマー位 Ac 基の除去》

化合物 (30) に対して H₂NNH₂・AcOH を用いた弱塩基性条件下でのアノマー位 Ac 基の除去を行ったところ, 1 時間でアノマー位 Ac 基のみ除去された化合物 (32) を中程度の収率 (61%) で与えた (Table 3-2-1, Entry 1)。また, 前述の化合物 (31) の粗生成物を DMF に溶解し, 0 °C から室温まで連続的に温度を上昇させながら H₂NNH₂・AcOH と反応させ, hemiacetal (33) が収率 41% (2 工程) で得られた (Entry 2)。

TCE 硫酸基を塩基性条件に曝すことで, HCl が脱離し 2,2-dichlorovinyl 硫酸 (-SO₃CH=CCl₂) 基になることが Ali と Taylor によって報告されている⁵³⁾が, H₂NNH₂・AcOH を用いたアノマー位 Ac 基の除去条件ではこのような脱離反応は確認されなかった。以上の結果から, 弱塩基性条件である H₂NNH₂・AcOH を用いたアノマー位 Ac 基の除去の反応条件では TCE 硫酸基は安定であり, 中程度の収率ではあるが脱離反応などの副反応を起こさずに目的とする hemiacetal のみを得ることができた。

Table 3-2-1 アセトリシスとアノマー位 Ac 基の除去

Entry	Substrates	Diacetates	Hemiacetals
1	 10	 30	 32
	a) rt, 3 days 86%		b) rt, 1 h 61%
2	 29	 31	 33
	a) 40 °C, o.n.		b) 0 °C to rt, 6 h 41% (2 steps)

a) Ac₂O, TFA, AcOH; b) H₂NNH₂・AcOH /DMF

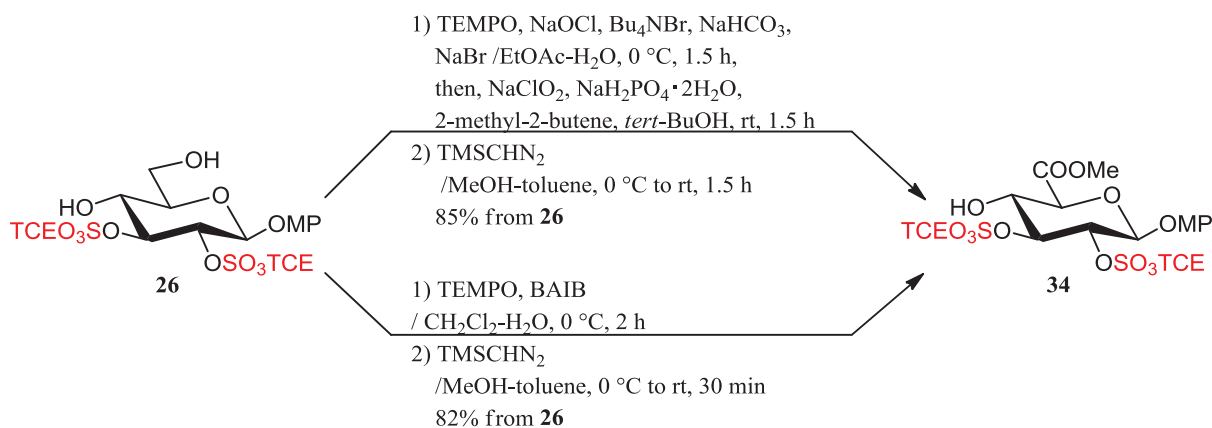
【酸化反応】

《一級水酸基の酸化とメチルエステル化》

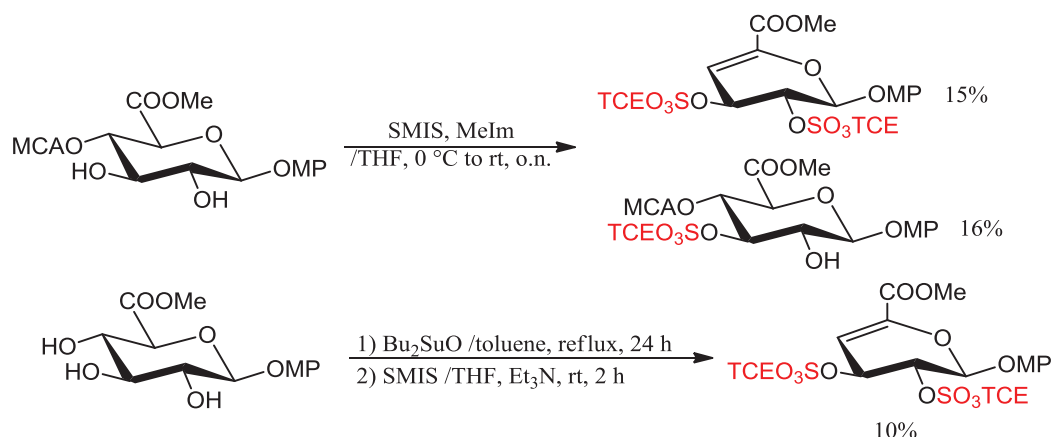
4, 6-Diol (**26**)の一級選択的な酸化を行った (Scheme 3-2-3). 化合物 (**26**)を EtOAc-H₂O 中, 0 °C で 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO), NaOCl, Bu₄NBr, NaHCO₃, NaBr を加えて1時間半攪拌した後に反応液を HCl で中和し, NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, H₂O, *tert*-BuOH を加えて室温で 6 位 (一級) 水酸基を選択的にカルボン酸まで酸化した. 生成物を抽出, 減圧濃縮したのち, MeOH-toluene 中で trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂)を用いることで, グルクロン酸メチル (**34**)を 4, 6-diol (**26**)から収率 85%で得た.

また, 2009 年に Boons �らによって報告された, 共酸化剤 (bisacetoxiodobenzene: BAIB)を用いる一級アルコールからカルボン酸への1段階酸化⁵⁴⁾についても検討を行った. 化合物 (**26**)を CH₂Cl₂-H₂O 中, 0 °C で BAIB, TEMPO を加えて2時間反応させ, 6 位を酸化した. 引き続き TMSCHN₂を用いて 6 位メチルエステル (**34**)を収率 83%で得た.

これら2種類の酸化方法における収率はほぼ同じであった. 一級水酸基の酸化とメチルエステル化に TCE 硫酸基が耐えうるということがわかった. ウロン酸エステルに対する TCE 硫酸基の導入は副生成物を与えるため適切でない場合がある (Scheme 3-2-4) (船本ら, 未発表)が, 今回の結果は, TCE 硫酸基を導入後にウロン酸へ誘導することで, TCE 硫酸化したウロン酸誘導体の合成が可能であることを示している.



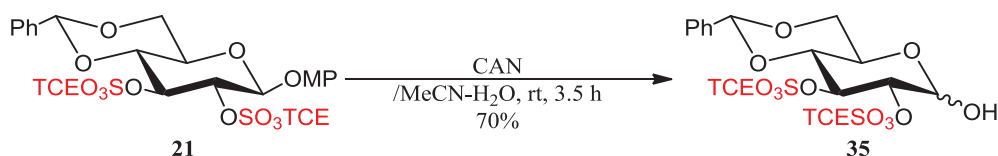
Scheme 3-2-3 一級水酸基の酸化とメチルエステル化



Scheme 3-2-4 GlcA エステルの TCE 硫酸化における脱離反応

《4-Methoxyphenyl (MP)基の酸化的除去》

化合物 (**21**)に対して acetonitrile (MeCN)-H₂O 中で cerium (IV) di-ammoniumnitrate (CAN)を反応させ, hemiacetal (**35**)を 70%の収率で得た (Scheme 3-2-5).



Scheme 3-2-5 MP 基の酸化的除去

これらの結果から, TCE 硫酸基は TEMPO 酸化や CAN を用いた酸化条件において高い耐性をもつことが示された.

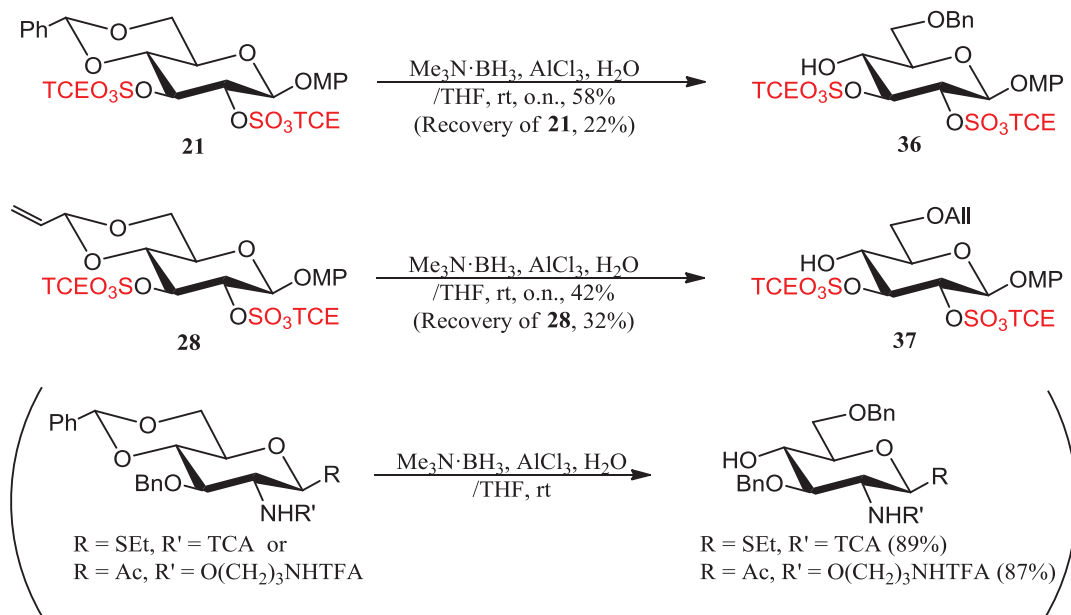
【還元反応】

《Acetal 環の還元開裂》

4, 6-*O*-Benzylidene acetal (**21**)を THF 中で Me₃N·BH₃-AlCl₃-H₂O を用いて一晩反応させることによって acetal の還元開裂⁵⁵⁾を行い, 選択的に 6 位水酸基が Bn 化された **36** を 58%の収率で得, **21** を 22%回収した (Scheme 3-2-6). Taylor らも異なる試薬を用いて同様の反応を行っており, **21** を CH₂Cl₂ 中, Et₃SiH と TFA を用い, 収率 83%で選択的に **36** を合成している⁴²⁾.

また, propenylidene acetal (**28**)に対して同様の反応を行った. Me₃N·BH₃-AlCl₃-H₂O を用いて **28** を一晩反応させ, 選択的に 6-*O*-All 体 (**37**)を 58%の収率で得るとともに, 未反応

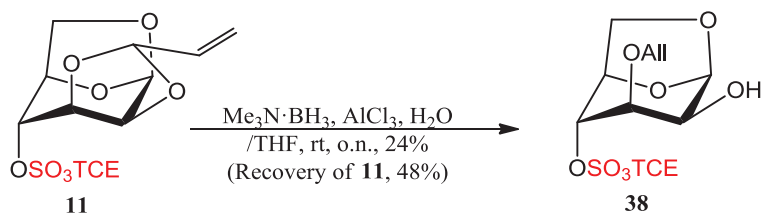
の **28** を 32%回収した。これらの結果から、TCE 硫酸基は $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3\text{-AlCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ を用いた還元反応において安定であることがわかった。また、これらの反応において 4 位水酸基が Bn 化された化合物は得られなかったことから、TCE 硫酸基の嵩高さや電子吸引力はこの開裂反応の位置選択性 (下段括弧内)⁵⁵⁾に影響を与えないことが明らかになった。



Scheme 3-2-6 4, 6-*O*-Acetal の還元開裂

下段括弧内は Sherman らによる結果⁵⁵⁾

また、2, 3-*O*-propenylidene acetal (**11**)を $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3\text{-AlCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ を用いて THF 中で終夜反応させた結果、位置選択的に 3 位水酸基が All 化された **38** を収率 24%で得、未反応の **11** を 48%回収した (Scheme 3-2-7)⁵¹⁾。試薬を追加し、反応を継続したところ **38** の収率の向上は見られたが、propenylidene 基が propylidene 基へ還元された化合物が確認されたため、長時間の反応は避けることとした。しかし、TCE 硫酸基が除去されるような副反応は起こらなかった。

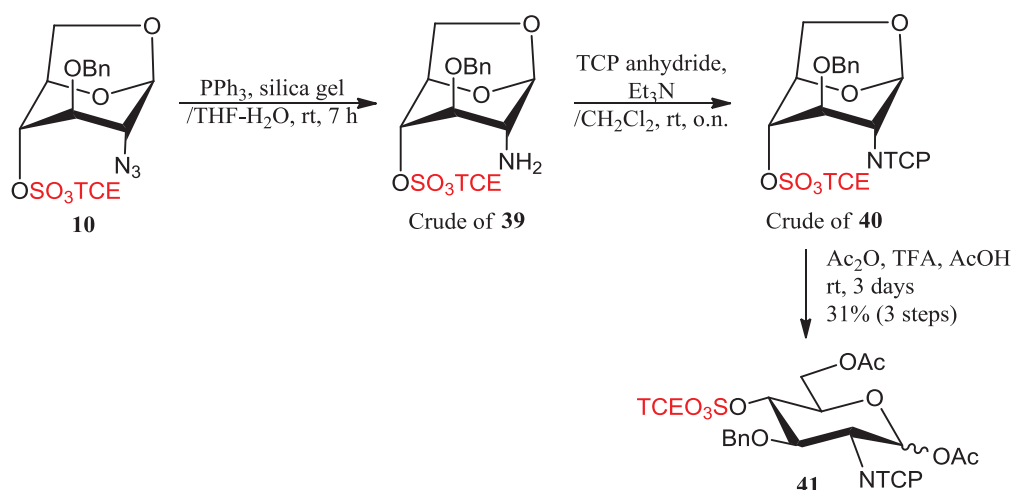


Scheme 3-2-7 位置選択的 propenylidene acetal の還元開裂

《アジドの還元とアミノ基の保護》

化合物 (**10**, **42**) (**42** の合成については本節の後半で述べる) のアジドの還元とアミノ基の保護を行った. Pal らの報告⁵⁶⁾に従い **10** を THF-H₂O 中, silica gel 存在下で PPh₃ と 7 時間室温で反応させ, 化合物 (**39**)を PPh₃ または O=PPh₃ を含む粗生成物の状態で得た (Scheme 3-2-8).

こうして得られた **39** の粗生成物に対して, アミノ基の保護を行った. Debenham らの報告⁵⁷⁾を参考に, 化合物 **39** (crude)を CH₂Cl₂ 中, Et₃N を用いて tetrachlorophthalic anhydride (TCP anhydride)と反応させ, tetrachlorophthalimide (NTCP)誘導体 (**40**)を粗生成物の状態で得た. ¹H-NMR を用いて生成物の確認を行ったところ, 生成物は TCP anhydride と Et₃N の塩を含む **40** のみであった. TLC 上で副生成物は確認されなかった. アセトリシス後の silica gel カラム精製でこれらの不純物と目的物 (**41**)を分離した結果, 3 工程 31% (1 工程 平均 68%) の収率で **41** を得た.

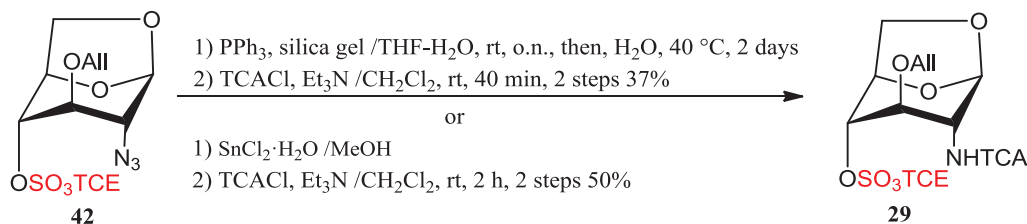


Scheme 3-2-8 化合物 (**10**)のアジドの還元と NTCP 化

次に **42** のアジドの還元と trichloroacetyl (TCA)化を行った (Scheme 3-2-9). 化合物 (**42**)を THF-H₂O 中, silica gel 存在下で PPh₃ と 2 時間半, 室温で反応させたところ, TLC 上で中間体である iminophosphorane (-N=PPh₃)と思われるスポットが出現したが, アミン誘導体と思われるスポットは見られなかった. そこで, 中間体である iminophosphorane を完全に加水分解するため, H₂O を追加して 40 °C で加熱することとした. まず **42** を THF-H₂O 中, silica gel 存在下で PPh₃ と室温終夜攪拌し, H₂O を追加して 40 °C でさらに 2 日間反応させた. 反応液を減圧して低沸点物質を除去した後, CH₂Cl₂ に溶解し, TCACI と Et₃N を加えて 40 分間攪拌し, 2 工程, 収率 37%で NHTCA 体 (**29**)を得た.

一方、別の方法によるアジドの還元も行った. 1986 年の Maiti らの報告⁵⁸⁾に従い, **42** を MeOH 中, $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と 2 時間反応させた. 反応液を減圧して低沸点物質を除去した後, CH_2Cl_2 中で Et_3N 存在下, TCACl と反応させ, **29** を収率 50% で得た.

いずれの反応でも TCE 硫酸基が除去されるような副反応は起こらず, これらの反応において TCE 硫酸基は安定であることが示された.

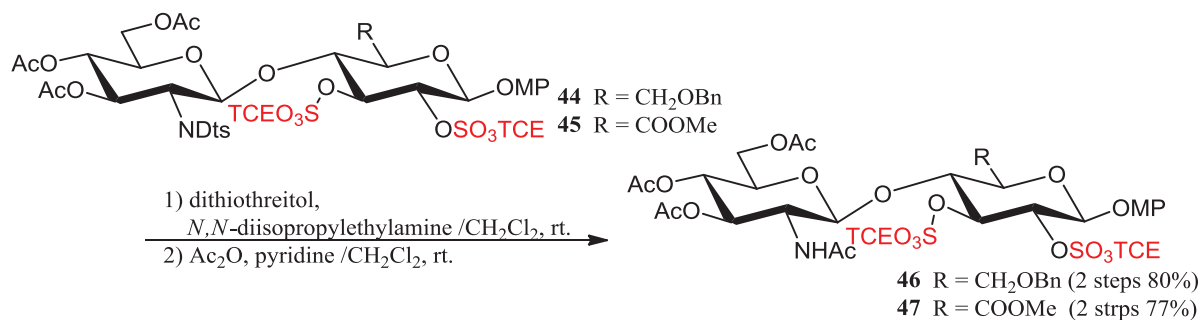


Scheme 3-2-9 化合物 (**42**) のアジドの還元と NHTCA 化

これらの結果から, TCE 硫酸基は Staudinger 反応や SnCl_2 を用いた還元反応に耐性をもつことが明らかになった.

《Dithiosuccinoyl (Dts) 基の還元的除去》

化合物 (**44**, **45**) (**44** と **45** の合成については本章三節で述べる) の Dts 基の除去を行った. Meinhjohanns らの報告⁵⁹⁾に従い, **44** を CH_2Cl_2 中, *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) 存在下で dithiothreitol と 1 時間反応させて Dts 基を除去した後に, CH_2Cl_2 中 Ac_2O と pyridine を加えて 2 時間半攪拌することで, NDts 基を NHAc 基に変換した二糖 (**46**) を 2 工程, 収率 80% で得ることができた (Scheme 3-2-10). 同様にして, dithiothreitol と DIPEA を用いて **45** の Dts 基を除去した後に Ac 化を行うことで, NHAc 型二糖 (**47**) を 2 工程, 収率 77% で合成した. これらの結果から, TCE 硫酸基は dithiothreitol と DIPEA を用いた還元的な Dts 基の除去反応に耐性をもつことが明らかになった.

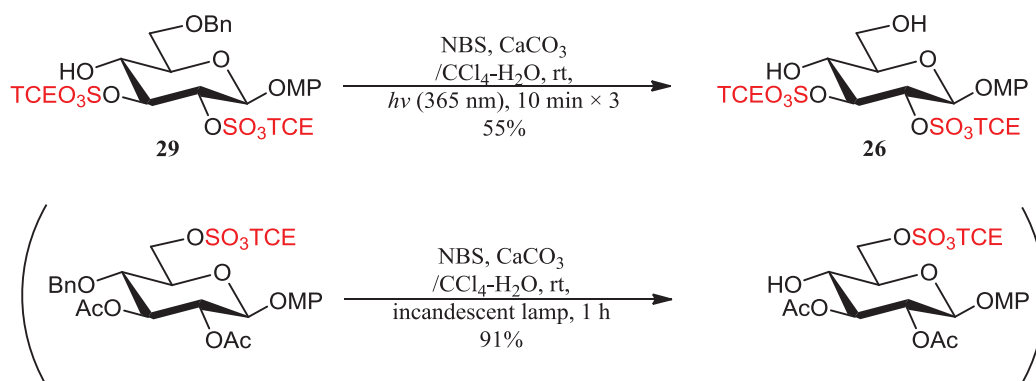


Scheme 3-2-10 Dts 基の除去と Ac 化

【ラジカル反応】

《ラジカル的酸化反応による Bn 基の除去》

Bn 基の除去に一般的によく用いられる Pd 等の貴金属存在下での水素化（接触還元）は, TCE 硫酸基の TCE 基が除去されるため使えない⁴⁴⁾. そこで, Binkly と Hehemann の報告⁶⁰⁾を参考にして, **34** を CCl₄-H₂O 中, *N*-bromosuccinimide (NBS) と CaCO₃ 存在下で 3 回の 365 nm の UV 照射（各 10 分間）を行ったところ, Bn 基は除去され, diol (**26**) が 55% の収率で得られた (Scheme 3-2-11). Ingram と Taylor による 2006 年の報告⁴¹⁾では 250 W の白熱灯を用いた Bn 基の除去を行っており, 白熱灯より波長の短い UV ランプを用いた Bn 基除去の条件にも TCE 硫酸基は耐えうることがわかった. Ingram と Taylor による報告と比較すると本実験での **26** の収率は低いが, diol (**26**) 以外の生成物は発生していないため, 収率低下の原因は抽出作業やカラム精製時のロスなどで, 反応自体に問題はないと判断した.

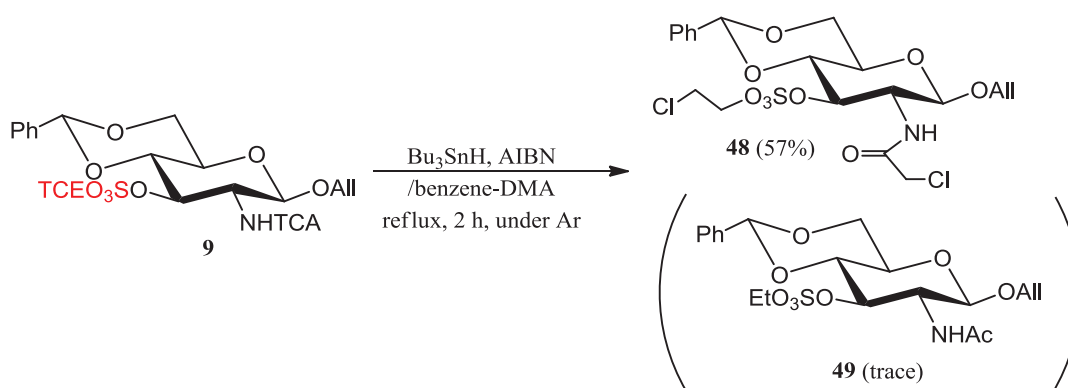


Scheme 3-2-11 Bn 基の除去

下段括弧内は Taylor らによる結果⁴¹⁾

《ラジカル的還元反応によるハロゲンの除去》

Bu₃SnH を用いたハロゲンの除去を検討した. Blatter らの報告⁶¹⁾に従い, 化合物 (**9**) を benzene- *N,N*-dimethylacetamide (DMA) 中, Bu₃SnH, azobisisobutyronitrile (AIBN) と共に Ar 雰囲気下で 2 時間加熱還流した. その結果, TCA 基とともに TCE 硫酸基の -CH₂CCl₃ が -CH₂CH₂Cl に還元された **48** を収率 57% で得た. TCA 基と TCE 硫酸基の -CH₂CCl₃ が, それぞれ Ac 基と -CH₂CH₃ に還元されたと思われる **49** もわずかに確認されたが, 不純物が多く混在し, 完全に同定することはできなかった (Scheme 3-2-12). この結果から, Bu₃SnH を用いるラジカル的還元反応において, TCE 硫酸基は耐性をもたず, NHTCA 基と同様に還元されることが判明した.

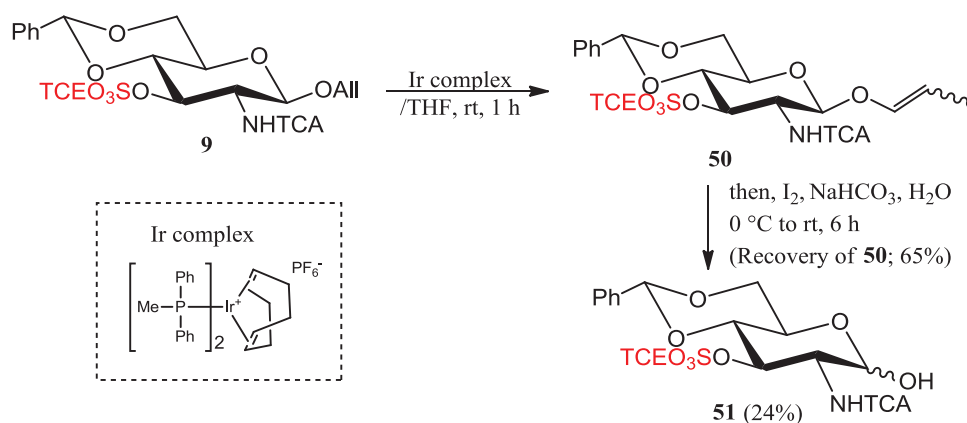


Scheme 3-2-12 Bu_3SnH を用いるハロゲンの除去

【その他の反応】

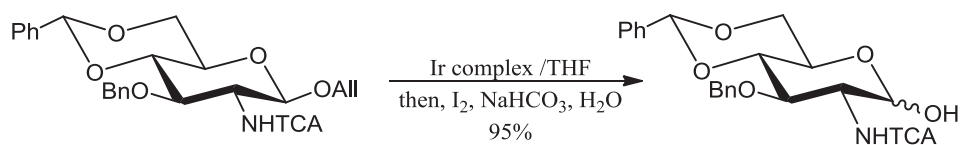
《Ir 触媒を用いる All 基の除去》

H_2 で活性化させた Ir 錯体を触媒として, Ar 雰囲気下で **9** を 1 時間反応させた. その後氷冷し, H_2O , NaHCO_3 , I_2 を加えて 6 時間撹拌したところ, All 基が除去された **51** と, Ir 錯体によって All 基が vinyl 基になった段階で反応が進まなくなった **50** をそれぞれ収率 24%と 65%で得た (Scheme 3-2-13).



Scheme 3-2-13 Ir 触媒を用いる All 基の除去

TCE 硫酸基を Bn 基で置き換えた基質に対して同様の反応を行った場合には All 基は完全に除去され, 高収率で hemiacetal を与えることが事前の研究で明らかになっている (Scheme 3-2-14). Scheme 3-2-13 で vinyl 体 (**50**)が多く得られた理由として, TCE 硫酸基の電子吸引性によって vinyl 基の電子密度が低下し, ヨウ素付加で始まる酸加水分解の反応速度が著しく低下したということが考えられる.



Scheme 3-2-14 TCE 硫酸をもたない基質での All 基の除去

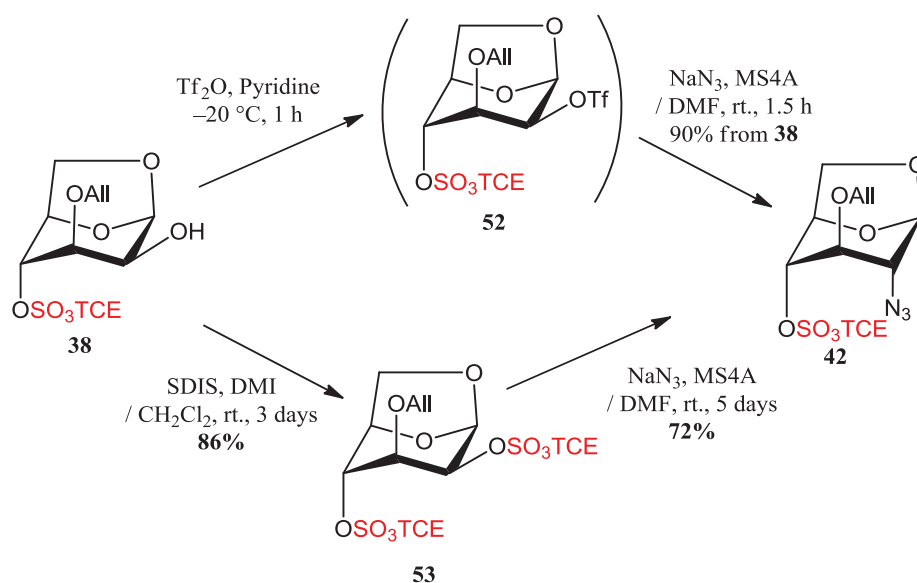
《アジド化》

化合物 (**38**)を CH_2Cl_2 中, $-40\text{ }^\circ\text{C}$ で triflic anhydride (Tf_2O)と pyridine を加え, 1 時間反応させた. 反応液を抽出・濃縮して得られた **52** を DMF に溶解し, MS4A 存在下で NaN_3 と反応させ, 2 位の立体が反転してアジド化された **42** を収率 90% (2 工程) で得た (Scheme 3-2-15)⁵¹⁾.

このように, triflate を経由したアジド化では, 2 工程 90% という高収率でアジド体 (**42**) を合成した. 第二章三節の TCE 硫酸基導入時の求核置換体の形成や, triflate (CF_3SO_3^-) と TCE sulfate ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OSO}_3^-$) の構造の類似性から, TCE 硫酸化した水酸基は triflate と同様に脱離能をもつと考えられるが, 本反応では C-4 がアジド化された化合物は得られなかった.

そこで, この求核置換反応が化学種選択的に起こっているかどうかを検証した. 2 位水酸基も TCE 硫酸化した化合物 (**53**)に対して, triflate (**52**)と同様の条件で NaN_3 と反応させた. その結果, エクアトリアル位の TCE 硫酸のみが脱離基としてはたらき, 収率 72%で C-2 選択的にアジド化された **42** が得られた.

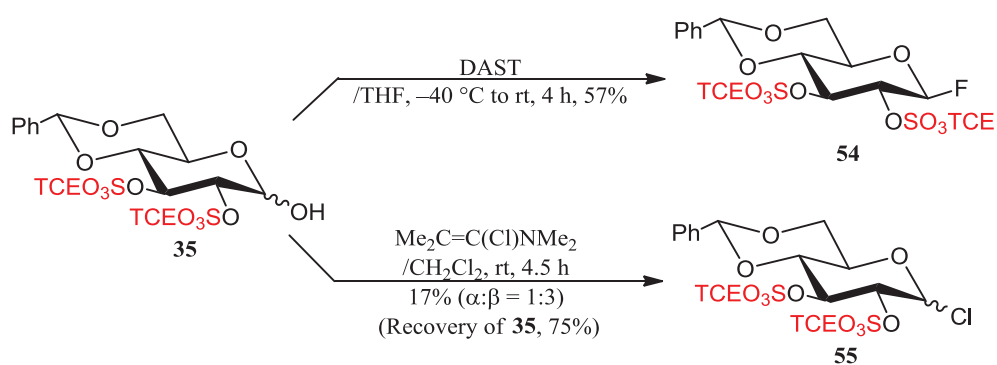
これらの結果から, NaN_3 を用いたアジド化の反応条件において, TCE 硫酸化した水酸基も脱離基となりうること, その反応性は TCE 硫酸化された水酸基の立体配置に強く依存することが明らかとなった.



Scheme 3-2-15 Triflate または TCE 硫酸を脱離基とするアジド化⁵¹⁾

《アノマー位のハロゲン化》

Hemiacetal (**35**) の、アノマー位炭素のハロゲン化を行った (Scheme 3-2-16). diethylaminosulfur trifluoride (DAST)を用いて F 化を行った結果、収率 57%で β 選択的に glucosyl fluoride (**54**)を得た. Ghosez's 試薬⁶²⁾を用いた Cl 化では, glucosyl chloride (**55**)を収率 17% ($\alpha:\beta = 1:3$)で得, 未反応の **35** を 75%回収した. これらの結果から, TCE 硫酸基は DAST や Ghosez's 試薬を用いたハロゲン化に耐性をもつことが示された.

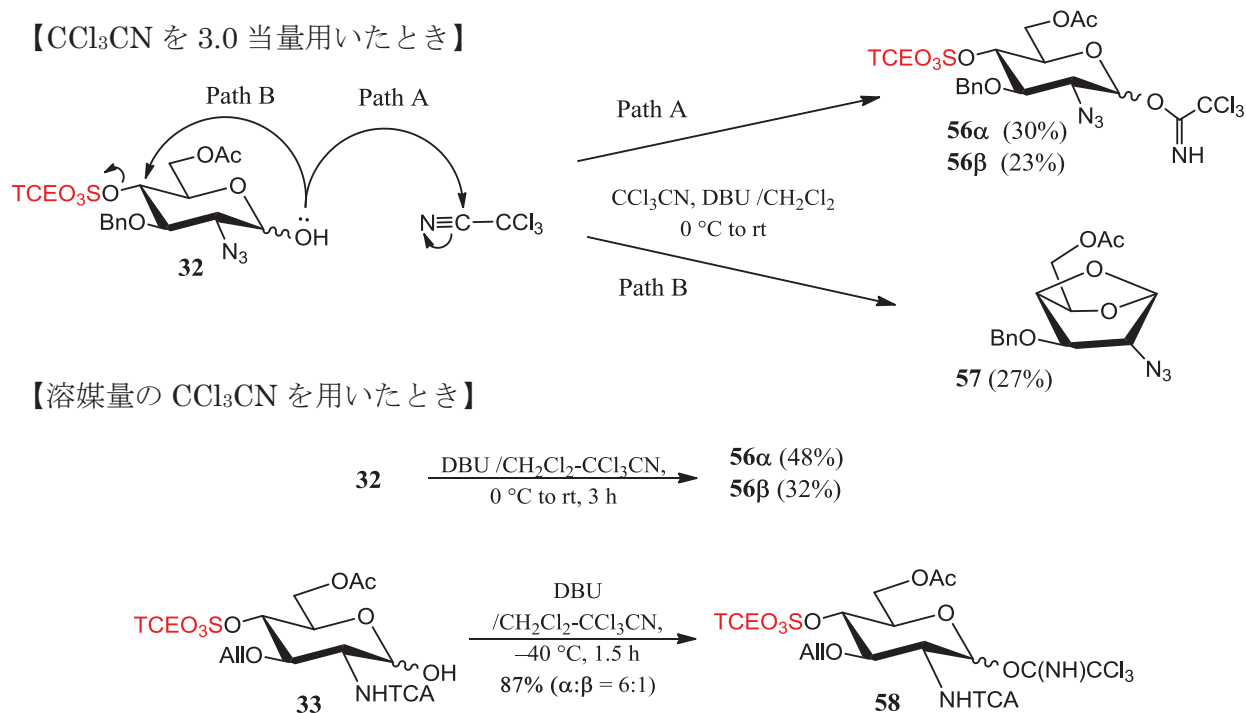


Scheme 3-2-16 アノマー位炭素のハロゲン化

《Imidate 化》

Hemiacetal (**32**)の imidate 化を検討した. 化合物 (**32**)を 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)を用いて CCl_3CN と反応させた結果, 目的とする imidate (**56**)の他に, 1,4-アンヒドロ糖 (**57**)が生成した (Scheme 3-2-17)⁵¹⁾. Imidate の形成には, 糖の1位の酸素電子が CCl_3CN のニトリル炭素を攻撃する必要がある (Path A). 一方で, TCEOSO_3^- を脱離基とする分子内 $\text{S}_\text{N}2$ 反応が起こり, Path A と競争的に起こる Path B により **57** が生成したと考えられる.

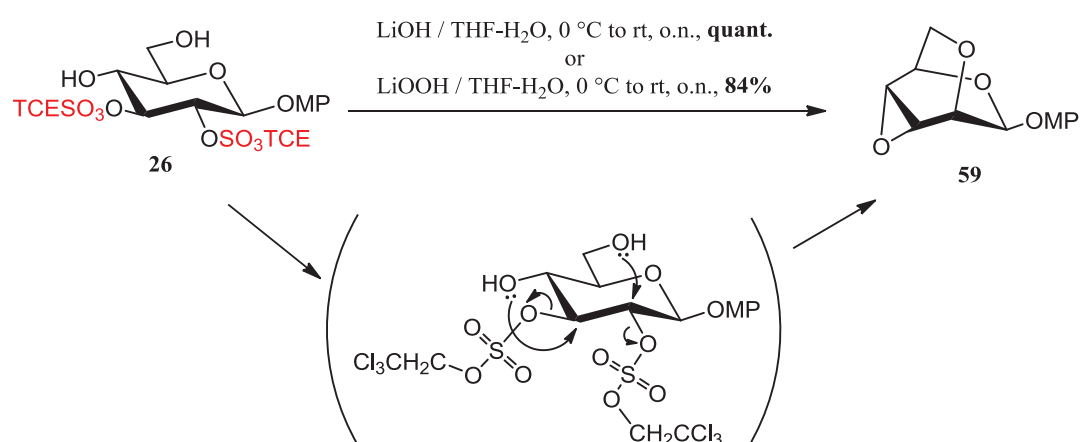
そこで, CCl_3CN の量を増やすことで基質と試薬の衝突回数を増加させ, 基質中の分子内反応よりも基質と試薬の反応を有利にする方法を考案し, 検討した. 化合物 (**32**)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CCl}_3\text{CN} = 2/1$ の混合溶液に溶解し, DBU を用いて3時間反応させたところ, 目的とする imidate (**56 α**)と (**56 β**)がそれぞれ収率 48%と 32%で得られた. 予想通り, 分子内環化化合物は確認されなかった. また, **33** に対して同様に過剰の CCl_3CN を用いて imidate 化を行い, 分子内環化化合物を生成することなく目的とする imidate (**58**)を収率 87%で得た.



Scheme 3-2-17 試薬当量の異なる trichloroacetimidate 化と競争的副反応

《TCE 硫酸基を脱離基とするアンヒドロ糖の合成》

前章での TCE 硫酸基の導入における imidazole 置換体の形成や、本節のアジド化, imidate 化などの検討をつうじて, TCE 硫酸化された水酸基は塩基性条件において脱離基として働くことが明らかとなった. そこで, TCE 硫酸化された水酸基を積極的に脱離基として用いるアンヒドロ糖の合成を試みた⁵¹⁾. TCE 硫酸基で保護した水酸基と遊離の水酸基をもつ **26** に対して LiOH を作用させたところ, 定量的に 2,6:3,4-dianhydro 糖 (**59**) を得た (Scheme 3-2-18). LiOH より塩基性の弱い LiOOH を用いた場合でも, 同様に高収率で **59** が得られた. この構造は X 線結晶構造解析によって決定された (Fig. 3-2-2).



Scheme 3-2-18 TCE 硫酸基を脱離基とするアンヒドロ糖の合成⁵¹⁾

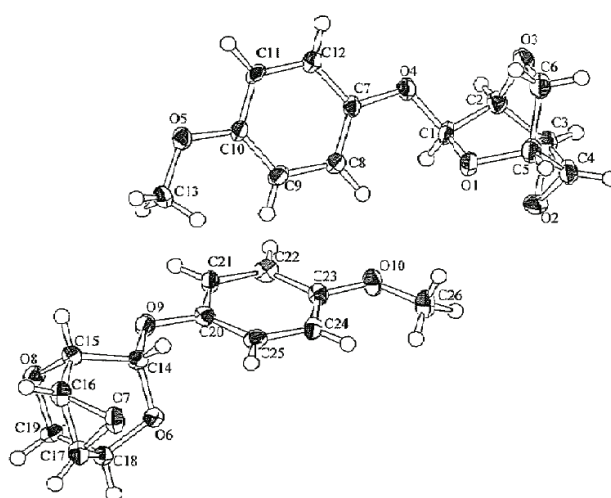


Fig. 3-2-2 2,6:3,4-Dianhydro 糖 (**59**)の X 線結晶構造解析⁵¹⁾

これらの結果から、TCE 硫酸基は酸性条件や弱塩基性条件下の反応、酸化反応、還元反応、ラジカル的酸化反応等多くの反応条件に対して耐性をもつことが明らかになった。一方、 Bu_3SnH を用いたラジカル的還元反応においては、TCA 基と同様に脱ハロゲン化されることが判明した。また、TCE 硫酸基のアノマー位の F 化や Cl 化における耐性を明らかにするとともに、imidate 化における副反応を抑制し、高収率で TCE 硫酸化 imidate を得ることに成功した。ハロゲン化糖や糖 imidate は、グリコシル化供与体として糖鎖合成において重要な基質である。

第三節では、これらの TCE 硫酸化糖供与体や糖受容体を用いたグリコシル化反応を検討した。

第三節 TCE 硫酸化糖のグリコシル化

本節では、前節で合成した種々の TCE 硫酸化糖を糖供与体または糖受容体として用いたグリコシル化を検討した (Table 3-3-1).

まず、TCE 硫酸基を導入したフッ化糖を用いたグリコシル化について検討した. Suzuki らの報告⁶³⁾を参考に、フッ化糖 (**54**)と benzyl alcohol (BnOH)を CH₂Cl₂ 中、Cp₂HfCl₂ と AgClO₄を用いて、MS4A 存在下で−40 °C から室温まで連続的に温度を上昇させながら終夜反応させたが、Bn 化は進行しなかった. Cp₂HfCl₂ と AgClO₄を追加してさらに 4 日間反応を継続したが benzyl glycoside (**60**)は得られず、未反応の **54** を 96%回収した (Entry 1).

そこで、フッ化糖よりも反応性の高いクロル糖を用いてグリコシル化を行った. クロル糖 (**55**)と BnOH を CH₂Cl₂ 中、AgOTf と collidine を用いて、MS4A 存在下で−20 °C から室温まで連続的に温度を上昇させながら反応させたところ、**60** を収率 46%で β 選択的に得た (Entry 2). 供与体の 2 位に導入されている TCE 硫酸基の隣接基関与によって、β 体の生成が制御されたと考えられる.

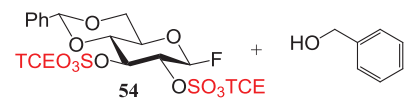
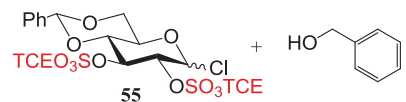
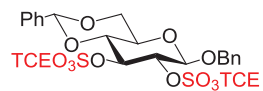
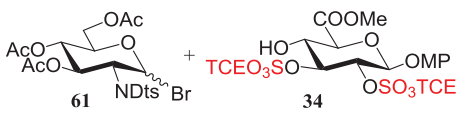
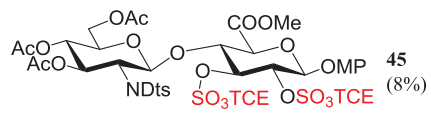
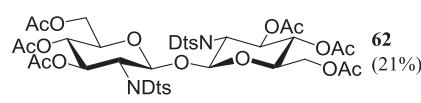
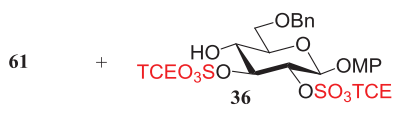
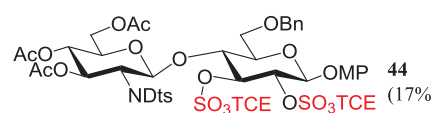
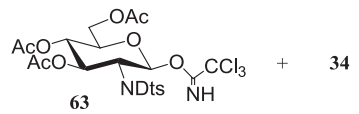
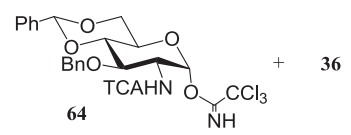
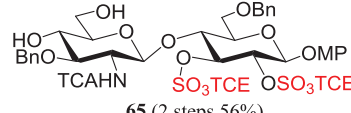
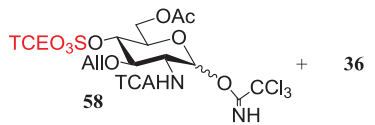
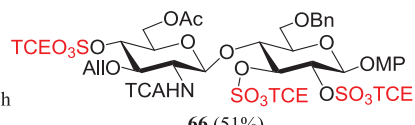
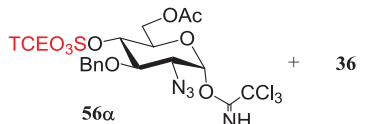
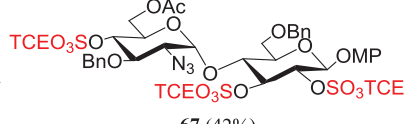
次に、TCE 硫酸基をもつ糖受容体とブロム糖 (**61**)⁵⁹⁾を用いたグリコシル化を検討した. まず、**61** と TCE 硫酸化 GlcA (**34**)の縮合を行った. CH₂Cl₂ 中で−40 °C から室温まで連続的に温度を上昇させながら終夜反応させた結果、目的物 (**45**)が β 選択的に得られたが、収率はわずか 8%であった. また、**61** の加水分解物と **61** が縮合した trehalose 型二糖 (**62**) が 21%得られた (Entry 3). 残りは単糖画分として回収した. Trehalose 型二糖が多く得られた理由として、糖供与体である **61** はブロム糖で、非常に加水分解を受けやすかったことが挙げられる. 縮合反応中のみならず、ブロム化後の抽出等の操作で、**61** には少なからず加水分解物が混ざってしまう. また、電子吸引性の TCE 硫酸基やカルボキシル基の影響で **34** の水酸基の求核性が低下していることによって、**61** は **34** よりも自身の加水分解物と有利に縮合し、**62** を多く生成したと考えられる.

そこで、6 位が benzyl ether である **36** を用いて **61** との縮合を行った (Entry 4). 同様の反応条件で **61** と **36** を反応させたところ、二糖 (**44**)の収率はわずかに向上したものの (17%), **62** の生成も 18%と多くみられ、大きな改善には至らなかった. これらの結果から、非常に加水分解を起こしやすいブロム糖は TCE 硫酸化糖受容体との縮合において適切ではないと考え、より加水分解を起こしにくい trichloroacetimidate を糖供与体として用いることにした.

Imidate (**63**)⁵⁹⁾と **34** を CH₂Cl₂ 中、MSAW300 存在下で TMSOTf を用いて−20 °C から 9 °C まで連続的に温度を上昇させながら 4 時間させた. その結果、収率が飛躍的に向上し、二糖 (**45**)が収率 78%で β 選択的に得られた (Entry 5). また、**62** の生成は、TLC 上で痕跡量を確認できる程度に抑えることができた. また、別の imidate (**64**)と **36** を CH₂Cl₂ 中、TMSOTf を用いて、MSAW300 存在下、−20 °C から−15 °C まで連続的に温度を上昇

させながら 1 時間半反応させた。その結果, **64** の分解物を与えることなく, β 選択的に二糖を得た (Entry 6)。得られた二糖は **benzylidene acetal** が除去されたものとの混合物であったため, 続くメタノリシスによって **benzylidene acetal** を完全に除去し, 2 工程収率 56%という良好な収率で **65** を得た。

Table 3-3-1 TCE 硫酸化糖を糖供与体または糖受容体として用いたグリコシル化

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1	 54 + HO-CH ₂ -Ph	Cp ₂ HfCl ₂ , AgClO ₄ , MS4A /CH ₂ Cl ₂ , -40 °C to rt, o.n., then, Cp ₂ HfCl ₂ , AgClO ₄ , rt, 4 days	No Reaction
2	 55 + HO-CH ₂ -Ph	AgOTf, collidine, MS4A /CH ₂ Cl ₂ , -20 °C to rt, 2 days	 60 (46%)
3	 61 + 34	AgOTf, collidine, MS4A /CH ₂ Cl ₂ , -40 °C to rt, o.n.	 45 (8%)  62 (21%)
4	 61 + 36	AgOTf, collidine, MS4A /CH ₂ Cl ₂ , -40 °C to rt, 4 h,	 44 (17%) 62 (18%)
5	 63 + 34	TMSOTf, MSAW300 /CH ₂ Cl ₂ , -20 °C to 9 °C, 4 h	45 (78%) 62 (trace)
6	 64 + 36	1) TMSOTf, MSAW300 / CH ₂ Cl ₂ , -20 °C to -15 °C, rt, 1.5 h 2) CSA /CH ₂ Cl ₂ -MeOH, rt, 4 days	 65 (2 steps 56%)
7	 58 + 36	TMSOTf, MSAW300 / CH ₂ Cl ₂ , -20 °C to rt, 7 h	 66 (51%)
8	 56α + 36	TMSOTf, MS4A /CH ₂ Cl ₂ , -20 °C to rt, 5 h	 67 (42%)

続いて、糖供与体と糖受容体の両方に TCE 硫酸基をもつ基質を用いた縮合を検討した。TCE 硫酸化糖供与体 (**58**)と TCE 硫酸化糖受容体 (**36**)を CH_2Cl_2 に溶解し、MSAW300 存在下、TMSOTf を用いて $-20\text{ }^\circ\text{C}$ から室温まで連続的に温度を上昇させながら 7 時間反応させたところ、収率 51% で β 選択的に二糖 (**66**)を得た (Entry 7)。一方、 N_3 型糖供与体 (**56a**)と **36** を同様の条件で反応させた結果、 α 選択的に二糖 (**67**)を収率 42% で得ることができた (Entry 8)。糖供与体 (**56a**)の 2 位のアジドには隣接基関与能がないため、アノマー効果によって安定な α -グリコシドが生成したと考える。

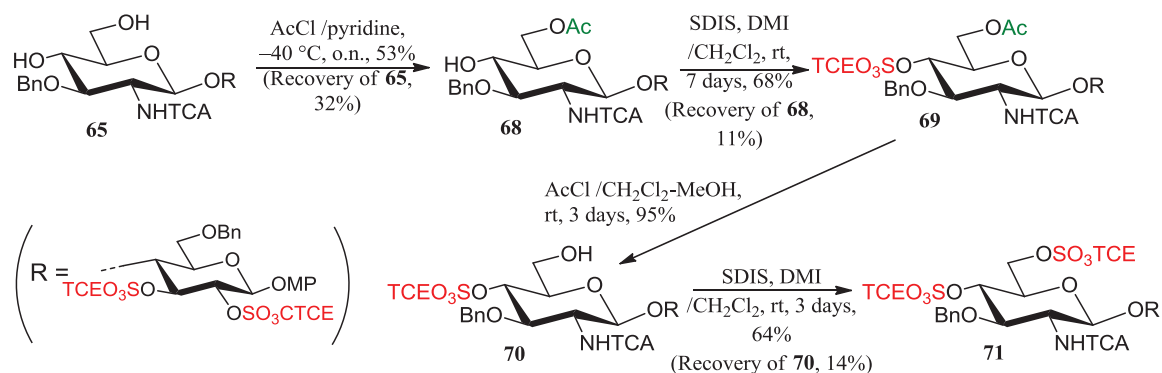
第二章三節において、Glc 型 4, 6 -diol を SDIS や SMIS を用いて TCE 硫酸化する場合、先に 6 位水酸基が硫酸化されると 4 位水酸基は極端に硫酸化されにくくなること、4 位水酸基を TCE 硫酸化するために過剰の SDIS や SMIS を用いると imidazole 置換体を得られることを明らかにした⁵¹⁾。そこで、Table 3-3-1, Entry 6 で得られた 4, 6-diol (**65**)を用いて、imidazole 置換体の生成を避ける 4, 6-bis TCE sulfate の合成方法について検討した。

この副反応を防ぐために、前もって反応性の高い 6 位水酸基を Ac 基で保護したうえで 4 位水酸基を TCE 硫酸化することとした。その後、6 位を脱保護し、短時間で TCE 硫酸化を行うことによって副反応を最小限に抑えることができると考え、4, 6-diol (**65**)を pyridine 中、 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ で AcCl と終夜反応させた (Scheme 3-3-1)。その結果、53%の収率で **68** を合成し、**65** を 32%回収した。未反応の **65** を Ac 化するため AcCl を追加したところ、TLC 上に GlcN 側の 6 位だけでなく 4 位も Ac 化されたと思われる非極性スポットが現れた。そのため、この反応では AcCl の当量を制限し、原料である **65** を回収することとした。

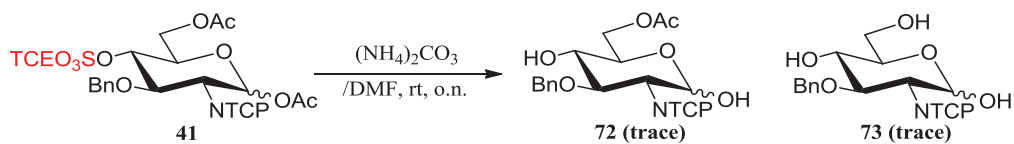
続いて、**68** と SDIS を、DMI 存在下、 CH_2Cl_2 に溶解し室温で 7 日間反応させ、4-TCE sulfate (**69**)を 68%の収率で得、未反応の **66** を 11%回収した。試薬を追加し、反応時間を長くしても大きな収率の向上は見られなかった。

次に Ac 基の除去を行った。Ac 基の除去には、一般に塩基性試薬が多く用いられる。しかし、塩基性条件では TCE 硫酸基が除去されてしまう場合があることが事前の検討によりわかっている (Scheme 3-3-2)。そこで、AcCl と MeOH を用いる酸性条件での Ac 基除去⁶⁴⁾を行った。6-Acetate (**69**)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=1/2$ 中、AcCl を用いて溶液を酸性に調整して 2 日間攪拌し、6 位遊離の **70** を収率 95%で得た。

最後に **70** を DMI 存在下、 CH_2Cl_2 に溶解させ SDIS と室温で 3 日間反応させた結果、imidazole 置換体を生じることなく、4, 6-bis TCE sulfate (**71**)を収率 64%で得ることに成功した。長時間の反応は imidazole 置換体の形成が危惧されるので、**70** の消失は待たずに反応を途中で停止し、未反応の **70** を 14%回収した。



Scheme 3-3-1 段階的な TCE 硫酸化による 4, 6-bis TCE 硫酸の合成



Scheme 3-3-2 塩基性条件による Ac 基除去の際の副反応

本節では、糖鎖合成において重要な反応であるグリコシル化において、種々の TCE 硫酸化糖や反応条件を用いて検討を行った。その結果、Koenigs-Knorr 型グリコシル化や Schmidt 法によるグリコシル化反応に TCE 硫酸基は適用できることを明らかにした。また、段階的な TCE 硫酸化を行うことで、一段階では合成が困難であった Glc 型 4, 6-bis TCE sulfate の合成に成功した。

第四節 まとめ

本章では、第二章で合成した TCE 硫酸化糖を基質として、グリコシル化を含む種々の反応における TCE 硫酸基の耐性の検討を行った。

第二節では、前節で合成した TCE 硫酸化糖に対して種々の反応を行うとともに、糖供与体と受容体の合成を行った。これらの合成をつうじ、TCE 硫酸基の種々の反応における耐性を明らかにした。長時間の反応や加熱を行った酸性条件下での反応に対して TCE 硫酸基は高い耐性をもつことが明らかになった。また、アルコールの酸化反応、アセタール環の還元開裂やアジドの還元反応、dithiothreitol と DIPEA を用いた還元的な Dts 基の除去反応においても TCE 硫酸基は高い耐性を持つことがわかった。

前章での TCE 硫基を脱離基とした imidazol 置換体の形成や、TCE 硫酸基を塩基性条件に曝すことで、HCl が脱離し 2,2-dichlorovinyl 硫酸 ($-\text{SO}_3\text{CH}=\text{CCl}_2$) 基になるという報告から、TCE 硫酸基は塩基性条件に対してあまり耐性をもたないことが予想された。しかし、 $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{AcOH}$ を用いた弱塩基性条件下でのアノマー位 Ac 基の除去 においては、中程度の収率ではあるが脱離反応などの副反応を起こさずに目的物のみを得ることができた。

また、TCE 硫酸基は NBS を用いたラジカル的な Bn 基除去の条件にも耐えうることがわかったが、 Bu_3SnH を用いたラジカル的還元反応によるハロゲンの除去条件では、TCA 基とともに速やかに TCE 硫酸基の $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ に還元された。この結果から、 Bu_3SnH を用いるラジカル的還元反応において TCE 硫酸基は耐性をもたず、NHTCA 基と同様に還元されることが判明した。

Ir 触媒を用いる All 基の除去反応では、TCE 硫酸基が All 基除去の反応条件に安定であることを示すと同時に、比較実験によって、TCE 硫酸基の電子吸引性が求電子的な反応において反応速度を著しく低下させる場合があることを明らかにした。

Triflate を経由したアジド化では、TCE 硫酸化した水酸基も triflate と同様に脱離基となりうることが判明し、bis TCE sulfate に対して完全な選択性をもって求核置換反応が起きたことから、その反応性は TCE 硫酸化された水酸基の立体配置に強く依存することが明らかとなった。

糖供与体の合成において重要であるアノマー位炭素のハロゲン化を行った結果、DAST や Ghosez's 試薬を用いたハロゲン化に TCE 硫酸基は耐性をもつことが示された。また、trichloroacetimidate 化における副反応を見出すとともにこの副反応を抑制し、高収率で TCE 硫酸基をもつイミデート型糖供与体を得ることに成功した。

また、TCE 硫酸化した水酸基の塩基性条件における脱離能に着目し、TCE 硫酸化した水酸基を積極的に脱離基として用いるアンヒドロ糖の合成を試みた結果、2, 3 位水酸基を TCE 硫酸化したグルコース型 4,6-diol から、定量的に 2,6:3,4-dianhydro 糖を合成することができた。

第三節では、前節で合成した種々の TCE 硫酸化糖を糖供与体または糖受容体として用いたグリコシル化を検討した。その結果、Koenigs-Knorr 型グリコシル化や Schmidt 法によるグリコシル化反応に TCE 硫酸基が適用できることを明らかにした。また、TCE 硫酸基の高い電子吸引性によって糖供与体や糖受容体の活性が低下することが考えられたが、周辺の官能基の変換や糖供与体、糖受容体の組み合わせを調節することで十分に対応可能であり、良好な収率で縮合物を得ることができた。これに加えて、TCE 硫酸基が、1,2-*trans*-グリコシドを形成する上で非常に有効な、隣接基効果をもつことを初めて明らかにした。

また、得られた二糖を用いて、imidazole 置換体の生成を避ける Glc 型 4,6-diol の TCE 硫酸化を検討した。まず、前もって反応性の高い 6 位水酸基を Ac 基で保護したうえで 4 位水酸基を TCE 硫酸化する。その後、6 位を脱保護し、短時間で TCE 硫酸化を行うことによって副反応を最小限に抑え、一段階では合成が困難であった Glc 型 4,6-bis TCE sulfate の合成に成功した。

第四章 TCE 硫酸基を用いたコンドロイチン硫酸オリゴ糖の合成

第一節 緒言

序論でも述べたように, CS のような硫酸化オリゴ糖は硫酸化パターンのわずかな違いに依存して異なる生理活性を示すことが知られている. 例えば CS-A と CS-E の違いは GalNAc の 6 位の硫酸基の有無のみだが, A 型には軸索伸長阻害作用⁷⁾, E 型にはニューロン伸長促進作用¹³⁾という全く異なる活性が報告されている (Fig. 4-1-1).

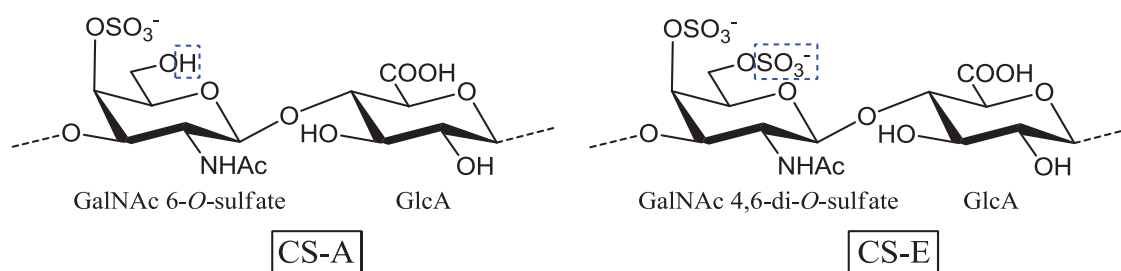


Fig. 4-1-1 CS-A と CS-E

CS は様々な動物の体内に存在しているため, 前述した CS-A 型と E 型の活性についての報告を含む多くの生化学的研究には, 天然物から抽出した CS が多く用いられている. しかし天然物から得られる CS の糖鎖は様々な硫酸化パターンの二糖繰返しによって構成されており, 微細構造を完全に決定することは非常に困難である. そのため, 正確な構造をもつ CS を得るには, 化学合成による手法が上策である.

本章では, 標的化合物として還元末端側に親水性リンカーを介して biotin を共有結合させた CS-D オリゴ糖を選択した(Fig. 4-1-2). 標的化合物は streptavidin をコートした固相に固定化することで, アクセプター分子との相関を測定することができる.

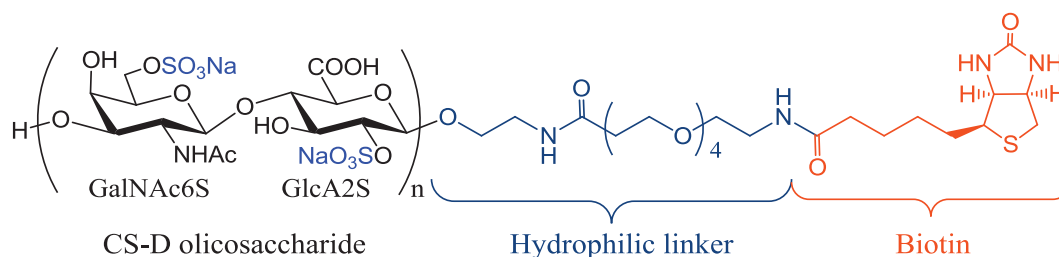


Fig. 4-1-2 標的化合物 (biotin 化 CS-D オリゴ糖)

これまでに報告されている CS-D の合成例として、2002 年と 2009 年の Jacquinet らの報告が挙げられる (Fig. 4-1-3)^{23,33)}が、これらの報告で合成された CS は methyl glycoside, または naphthylmethyl glycoside から誘導された 1 位遊離の糖鎖であり、リンカーを導入した CS 合成例は報告されていない。また、Jacquinet らによって合成されたこれらの CS-D オリゴ糖のシーケンス (GlcA-GalNAc)は、本研究の標的化合物のシーケンス (GalNAc-GlcA)の逆である。CS の生理活性発現におけるシーケンスの影響は未だに明らかになっておらず、シーケンスの異なる糖鎖骨格を合成することで CS の微細構造と生理活性の関係を解明していくうえで重要である。

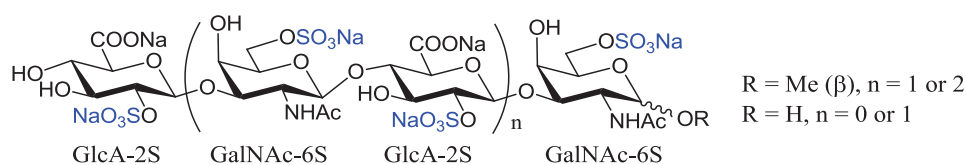


Fig. 4-1-3 Jacquinet らが合成した CS-D オリゴ糖^{23,33)}

ビオチン化 CS の合成は Jacquinet らと Tamura らによって別々に報告がなされている。Jacquinet らは、CS-A, -C, -O の三種類の糖鎖を組み合わせた種々の biotin 化 CS 三糖と四糖の合成を報告している (Fig. 4-1-4, a)²⁸⁾。一方 Tamura らは、親水性リンカーを介して biotin を結合させた CS-O, -A, -E 各四糖の合成を報告している。また、BIAcore システムを用いて midkine との相関を検証し、CS と midkine との親和性は硫酸化パターンによって有意に異なることを明らかにした (Fig. 4-1-4, b)⁶⁵⁾。

両者の大きな違いとしては、Jacquinet らは疎水性リンカーを、Tamura らは親水性リンカーを用いている点、リンカーの長さ、二糖繰返しのシーケンスの違い (GlcA-GalNAc か GalNAc-GlcA) が挙げられる。前述したように CS のシーケンスの違いが生理活性に及ぼす影響は明らかではない。一方、アクセプター分子との親和性の測定は主に水中で行われるため、BIAcore などを用いる際には水中で凝集しにくい親水性リンカーが適していると考えられる。リンカーの長さについてはどちらの例が最適か分らないが、Tamura らの midkine と biotin 化 CS の結合研究において十分な差が見られていることから、後者に問題はなさそうである。これらのことから本研究では、Tamura らの報告に用いられたものと同じ親水性リンカーを使用することとした。

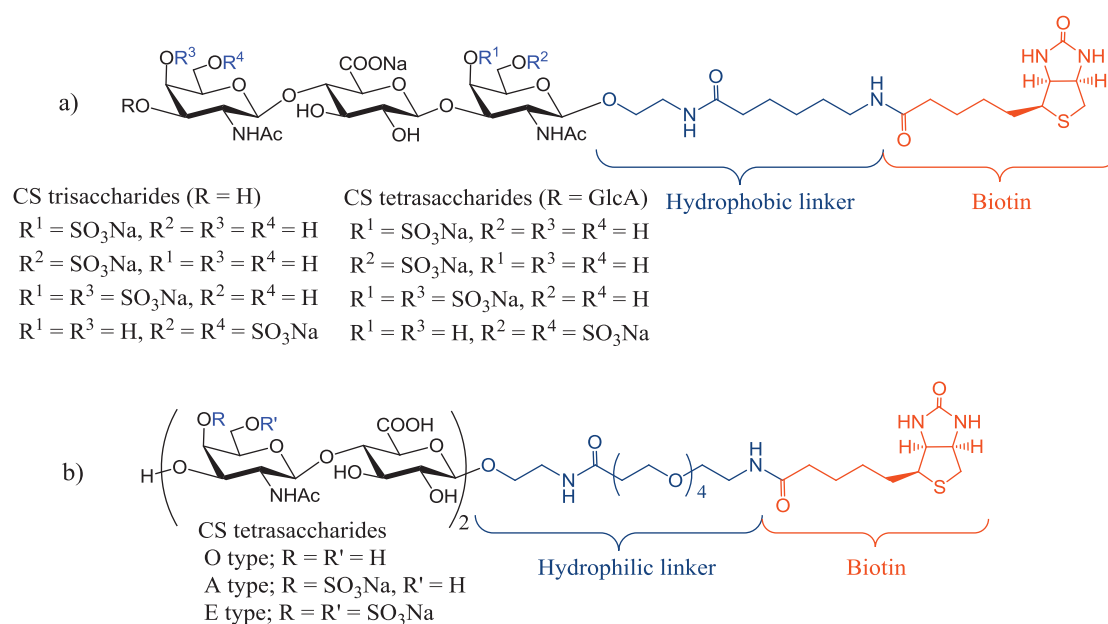
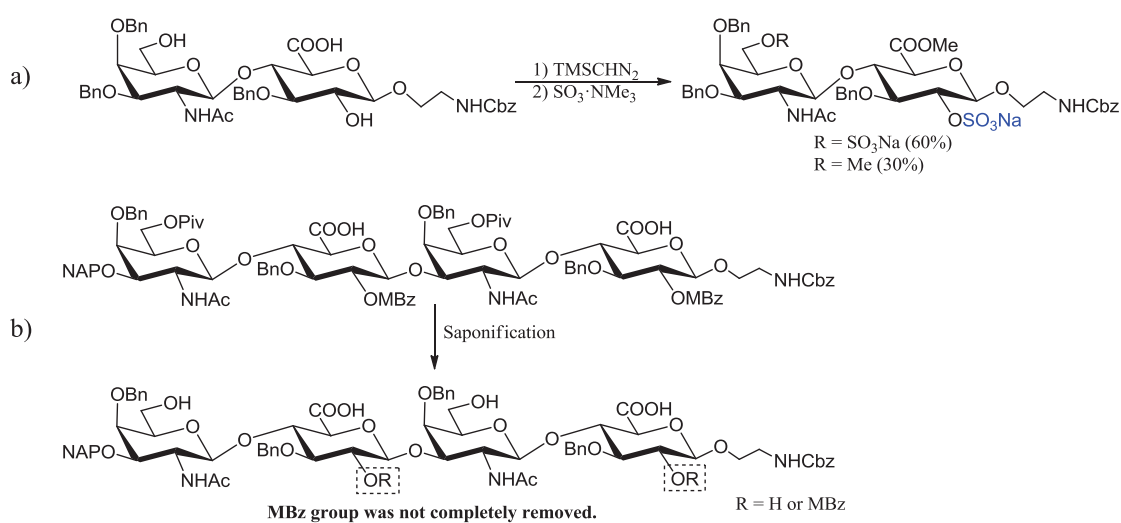


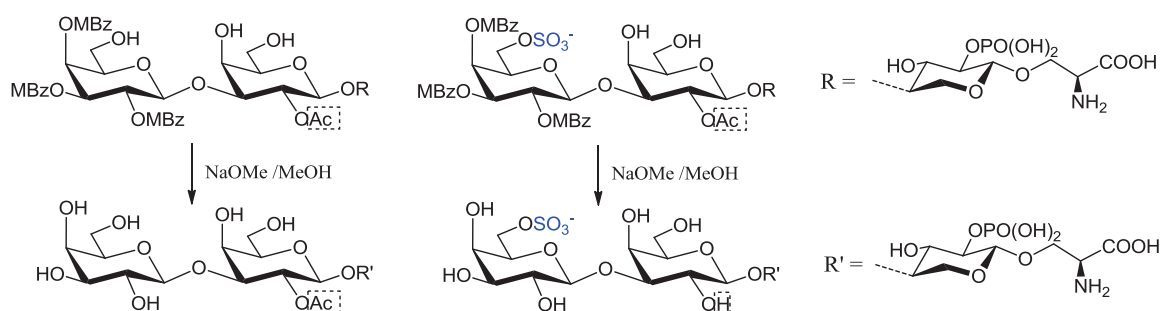
Fig. 4-1-4 Jacquinet ら(a)と Tamura ら (b)による Biotin 化 CS の合成^{28,65)}

本章二節と三節では硫酸基の導入方法として、一般的な水酸基の硫酸化に用いられる SO₃ 錯体を用いた CS-D オリゴ糖の合成について検討した結果について述べる。この手法では、GalNAc の 6 位水酸基の硫酸化が完全に進行しなかったり (Scheme 4-1-1, a), GlcA の 2 位水酸基を保護している 4-methylbenzoyl (MBz)基が除去されない (Scheme 4-1-1, b)などの問題点があり、biotin 化 CS-D 二糖は痕跡量合成できたものの、四糖を合成することができなかった。



Scheme 4-1-1 SO₃ 錯体を用いた CS-D オリゴ糖の合成における問題点

Scheme 4-1-1, b の類似の例として、グリコサミノグリカンの結合領域の糖鎖を合成した 2001 年の Tamura と Nishihara の報告がある (Scheme 4-1-2)⁶⁶⁾。この報告では、NaOMe を用いたけん化では還元側 Gal の 2 位水酸基を保護する Ac 基が除去されない一方で、非還元側 Gal の一級水酸基に硫酸基を導入した場合には NaOMe を用いて全てのアシル基を除去している。このように、オリゴ糖段階での脱保護の成否は糖鎖骨格のわずかな違いに大きく依存していることからその予想は困難で、糖鎖合成において避けがたい問題であると言える。



Scheme 4-1-2 Tamura と Nishihara によるけん化⁶⁶⁾

本章四節と五節では、TCE 硫酸基を用いた CS-D オリゴ糖の合成を行った結果について述べる。単糖や二糖の段階で GalN の 6 位水酸基と GlcA の 2 位水酸基を TCE 硫酸化しておくことで、Scheme 4-1-1, a の問題は回避できることに加え、四糖合成（1,2-*trans* グリコシド形成）時には前章で明らかにした TCE 硫酸の隣接基効果も期待できる。また、TCE 硫酸の TCE 基は Cl を足がかりとする Zn を用いた方法と、Pd を用いた接触還元という反応機構の異なる二通りの除去法があるため、Scheme 4-1-1, b のような脱保護における問題にも対処可能である。これらの知見をもとに biotin 化 CS-D オリゴ糖合成において重要な TCE 硫酸化二糖ユニットを合成するとともに、TCE 硫酸化二糖ユニットを脱保護することで CS-D propyl glycoside の合成に成功した。

第二節 SO₃ 錯体を用いるコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖の合成 —単糖の設計と二糖合成の検討—

本節では、縮合反応における最適な基質を探索するとともに、SO₃ 錯体を用いる従来型の硫酸化による CS-D 合成を試みた結果について述べる。

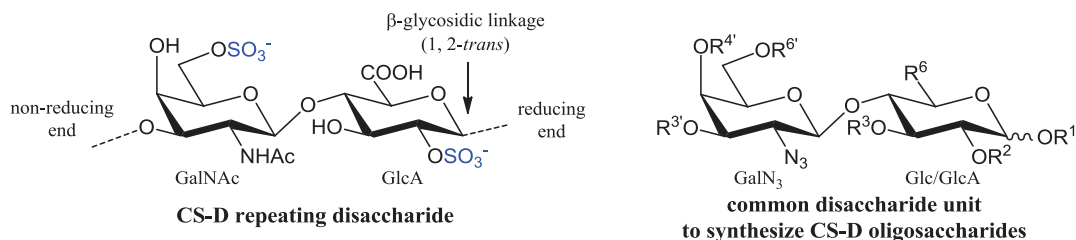


Fig. 4-2-1 CS-D 繰返し二糖（左）と共通二糖ユニット（右）

CS-D 型オリゴ糖を合成するにあたり、共通二糖ユニット (Fig. 4-2-1)の保護基の選択には以下の①～④に留意する必要がある。

- ① 硫酸基を導入する水酸基の保護基 (GlcA の 2 位水酸基の保護基; R² と GalNAc の 6 位水酸基の保護基; R^{6'}) は、行程の最終段階の直前に選択的に除去できなくてはならない。
- ② GlcA は β-グリコシド結合を介して還元末端側の GalNAc と共有結合させる必要があることから、R² には隣接基効果をもつアシル基が必要である。
- ③したがって、R^{6'} も GlcA の R² と同条件で脱保護可能なアシル基を用い、残りの水酸基はけん化等多くの反応に耐性をもつ Bn 基で保護する。
- ④ 繰返し二糖の結合部位である GalN の 3 位水酸基と GlcA または Glc の 1 位水酸基の保護基 (R^{3'}, R¹)には、それぞれオルソゴナルに脱保護できるような保護基を組み合わせる必要がある。これらの水酸基の保護基として、2-naphthylmethyl (NAP)基と All 基に着目した。NAP 基は 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ)を用いて⁶⁷⁾、All 基は Ir 等の金属触媒による二重結合の転移とそれに次ぐ加水分解によって、Bn 基や pivaloyl (Piv)基、Ac 基などさまざまな保護基に影響を与えることなくそれぞれ選択的に除去することができる。

GalN の 6 位水酸基は、最終的にアシル基で保護する必要があるが、二糖合成の段階では必ずしもアシル基で保護しておく必要はなく、4,6-acetal 保護した状態で二糖へと誘導したのちに、acetal 環を還元開裂または除去するという合成経路も考えられる。

以上の検討をもとに、GalN は㊶6-*O*-Piv、4-*O*-Bn 型と㊶4, 6-*O*-benzylidene 型の二通りを合成し、二糖が効率的に合成できる方を採用することとした。

また、Glc または GlcA は thio glycoside も用いた。thio glycoside は一般的な糖鎖合成に用いられる多くの化学反応に対して安定であることに加え、*N*-iodosuccinimide (NIS)

/TfOH²⁷⁾や Ph₂SO /Tf₂O /tri-*tert*-butylpyridine⁶⁸⁾などを用いることで化学種選択的に活性化させ、グリコシル化における糖供与体として用いることができる。合成の最終工程まで保護しておく必要のある R³ と R⁶ には、これらの条件に対して安定である Bn 基を用いることとした。

これらのことから、Figure 4-2-2 に示す構造を共通二糖ユニットとし、CS-D の合成を行うこととした。共通二糖ユニットから数工程を経て二糖供与体と受容体を合成し、糖鎖伸長を行ったのちにアシル基の除去、硫酸化、Bn 基等他の保護基の除去、biotin 化の工程を経て標的化合物の合成に至る経路である。

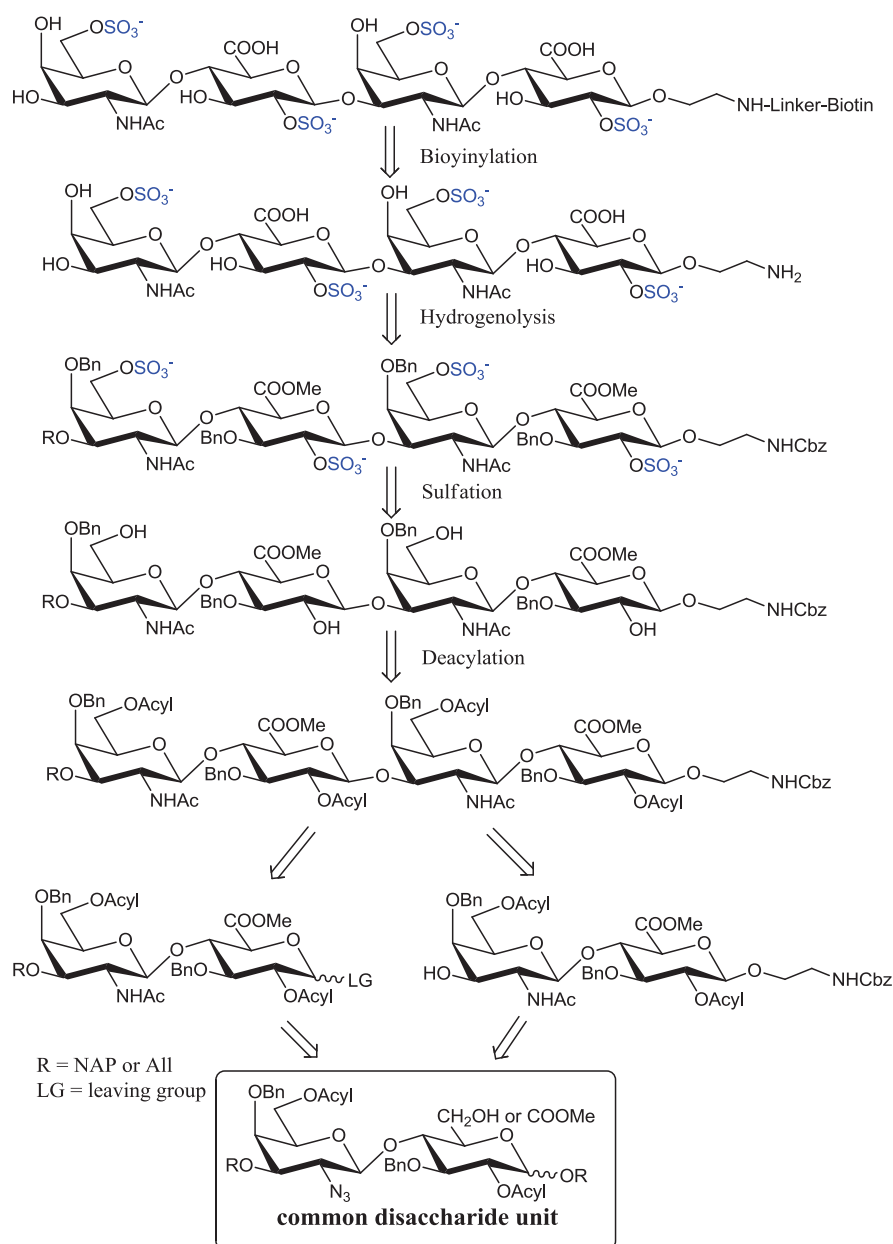
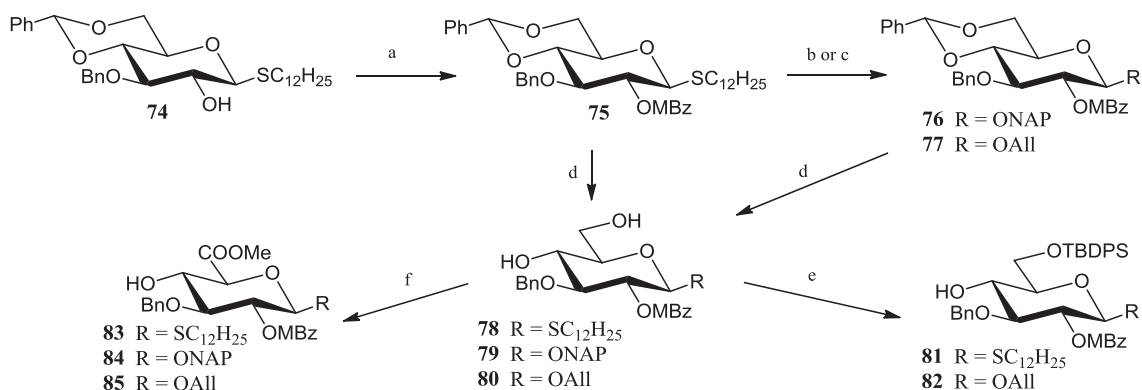


Fig. 4-2-2 SO₃ 錯体を利用する CS-D 四糖の逆合成と共通二糖ユニット

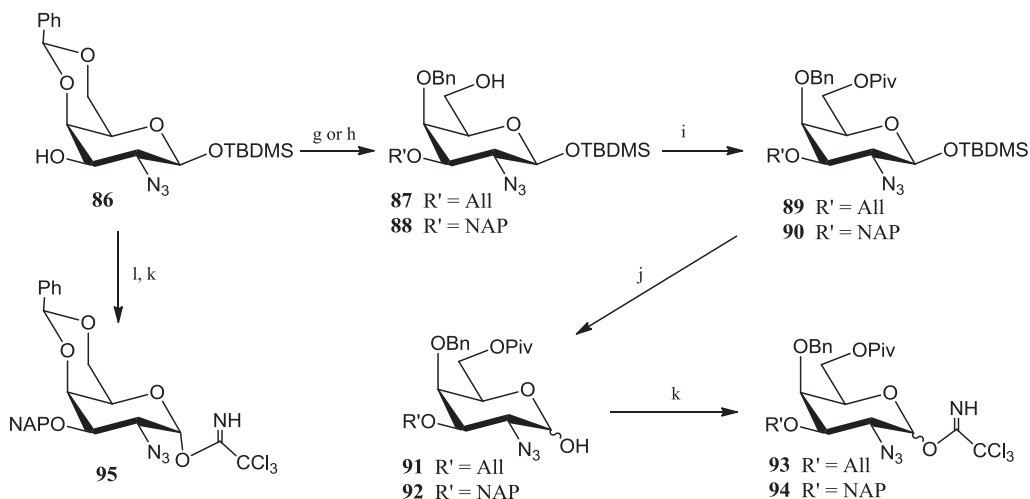
Scheme 4-2-1 に、逆合成によって検討した保護基を導入した糖供与体と糖受容体の合成を示す。Thio glycoside (**74**)⁶⁹⁾の2位水酸基を4-methylbenzoyl (MBz)化し、収率89%で**75**を合成した。この**75**を、NISと酸触媒を用いて2-naphthalenemethanol または allyl alcohol (AllOH)と縮合することで、naphthylmethyl glycoside (**76**)と allyl glycoside (**77**)をそれぞれ収率91%と92%で合成した。NISを用いて thio glycoside を活性化する際、酸触媒として TfOH を用いると基質内の All 基にヨウ素が付加することが Takeda によって報告されている⁷⁰⁾。Allyl glycoside (**77**)を合成する際にはこの報告に従い、酸触媒として AgOTf を用いることでヨウ素付加物を生成することなく高収率で**77**を得ることができた。続いて**75~77**の benzylidene acetal を除去し、diol (**78~80**)をそれぞれ高収率で合成した。これらの diol に対して一級水酸基選択的な *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS)化を行うことで6位 Si エーテル型糖受容体 (**81, 82**)をそれぞれ収率99%と94%で得た。続いて、TEMPO と BAIB を用いた一級選択的酸化によって、これらの diol を GlcA 型糖受容体 (**83~85**)へと誘導した。

次に、GalN₃型糖供与体 (**91~93**)の合成を行った。化合物 (**86**)⁷¹⁾の3位水酸基を Ag₂O と KI を用いて allyl bromide (AllBr)または2-(bromomethyl)naphthalene と反応させ、それぞれ対応するアルキルエーテルへと誘導した後に benzylidene acetal の還元開裂を行うことで、4位が選択的に Bn 化された化合物 (**87, 88**)を合成した。得られた**87**と**88**の6位水酸基を Piv 化し、続く tetrabutylammonium fluoride (TBAF)を用いた *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS)基の除去によって hemiacetal (**91, 92%**; **92, 88% from 88**)へと誘導した。これらの hemiacetal を DBU を用いて CCl₃CN と反応させ、④4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型糖供与体 (**93α, 93β, 94α, 94β**)をそれぞれ収率71, 9, 83, 13%でα優勢に合成した。これらの立体異性体は silica gel カラムで分離可能であった。また、**86**の3位水酸基を NAP 化したのちに2行程で TBDMS 基を imidoyl 基へと変換することによって、④4, 6-*O*-benzylidene 型糖供与体 (**95**)を得ることができた。

【2 位アシル化 GlcA 糖受容体の合成】



【GalN₃ 糖供与体の合成】



Scheme 4-2-1 Glc/GlcA 型糖受容体 (**81~85**)と GalN₃ 型糖供与体 (**93~95**)の合成,

Reaction conditions: a) MBzCl, DMAP /CH₂Cl₂, rt, 90%; b) 2-naphthalenemethanol, NIS, TfOH, MSAW300 /dichloroethane, rt, **76**, 91% from **74**; c) AlIOH, NIS, AgOTf, MSAW300 /CH₂Cl₂, 0 °C to rt, **77**, quant.; d) CSA /MeOH-CH₂Cl₂, **78**, 40 °C, 81%; **79**, rt, 76%; **80**, rt, 79% from **75**; e) TBDPSCl, imidazole /DMF, rt, **81**, 99%; **82**, 94%; f) TEMPO, BAIB /CH₂Cl₂-H₂O, 0 °C to rt, then, TMSCHN₂, 0 °C, **83**, 69%; **84**, 87%; **85**, 76%; g) 1) AllBr, Ag₂O, KI /DMF, 0 °C to rt; 2) BH₃·NMe₃, AlCl₃, MS4A; h) 1) 2-(bromomethyl)naphthalene, Ag₂O, KI /DMF, 0 °C to rt, 66%; 2) Et₃SiH, PhBCl₂, MS4A /CH₂Cl₂, -78 °C, **88**, 98%; i) PivCl /pyridine, rt, **89**, 19% from **86**; **90**, quant.; j) TBAF, AcOH /THF, rt, **91**, 92%; **92**, 2 steps 88%; k) CCl₃CN, DBU /CH₂Cl₂, 0 °C to rt, **93a**, 71%; **93b**, 9%; **94a**, 83%; **94b**, 13%; **95**, 73%; l) 1) 2-(bromomethyl)naphthalene, Ag₂O, KI /DMF, 0 °C to rt; 2) TBAF, AcOH /THF, rt, 2 steps 67%.

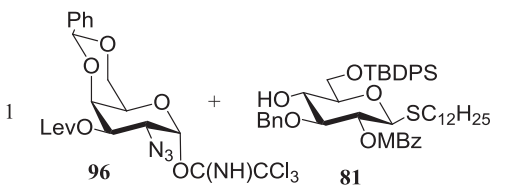
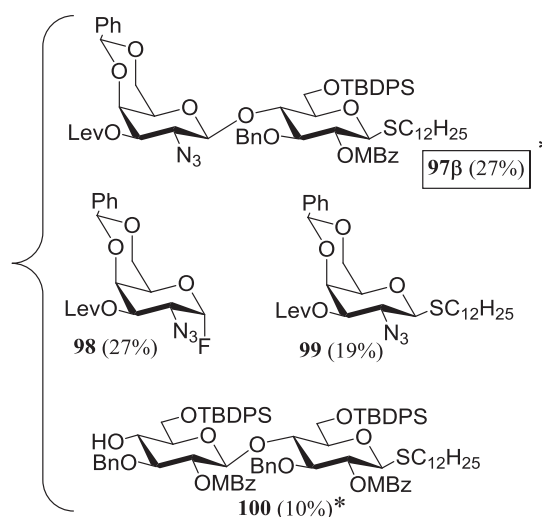
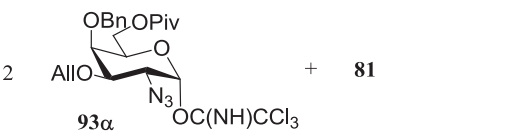
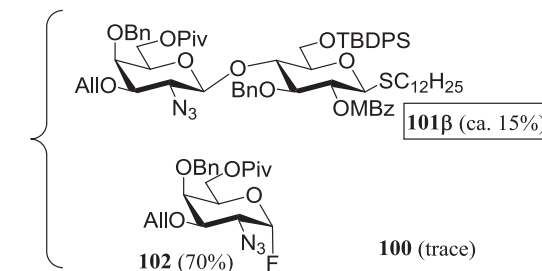

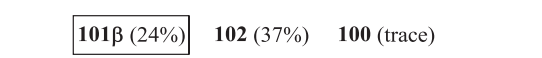
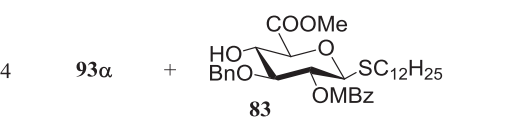
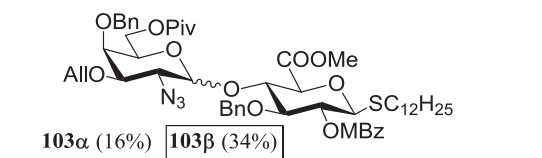


これらの糖供与体と糖受容体を用い、縮合の検討を行った (Table 4-2-1). まず, thio glycoside 型 Glc /GlcA 糖受容体 (**81**, **83**)と GalN₃ 型糖供与体 (**96**⁷², **93a**)を縮合した. MS4A 存在下, **81** と **96** を BF₃·OEt₂ を用いて -50 °C で縮合した結果, 目的とする二糖 (**97β**)はβ-選択的ではあったが収率はわずか27%だった. また, 糖供与体由来の副生成物 (**98**, **99**)や thio glycoside が活性化されたことで生成した糖受容体二量体 (**100**)が多く得られた (Entry 1). 4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型糖供与体 (**93a**, **81**)を同様の条件で反応させたところ, 目的物 (**101β**)の収率は Entry 1 の場合よりも低く(約 15%), 多くのフッ化糖 (**102**)が生成した (Entry 2). また, 反応温度を -78 °C に下げて **93a** と **81** の縮合を行ったところ, **102** の生成を 37%まで低下させることができたが, **101β** の収率は改善しなかった (Entry 3). 加えて, これらの反応ではいずれも, 目的とする二糖や未反応の **81** との分離が困難な **81** の二量体 (**100**)が生成した.

ウロン酸エステルである **83** は, カルボキシル基の電子吸引性によって糖供与体としての活性が **81** よりも低いことが想定されるため, 糖受容体二量体の生成を抑制できると考え糖受容体として **83** を用いる縮合を検討した. 低温 (-78 °C)で **93** と **83** を反応させたところ糖受容体二量体の生成はみられなかった(Entry 4). しかしながら, 二糖の立体選択性が低下した (収率 50%, α:β=1:2). 立体選択性が低下した原因として, 電子吸引基であるカルボキシル基の存在によって **83** の 4 位水酸基の求核性が低下したことが挙げられる. Entry 1~3 では, α-imidate に対して水酸基が SN2 反応を起こすことで立体選択的に二糖が形成していると推測できる. 一方 Entry 4 では **83** の 4 位水酸基の求核性が低下しているため, *O*-imidoyl 基の脱離が 4 位水酸基の求核攻撃よりも先に起こる SN1 反応との競争になり, 立体選択性が低下したと考えられる.

ニトリル系の溶媒を用いることで, 2 位にアジドをもつ糖供与体を用いた場合でも 1,2-*trans*-グリコシドを形成できるという報告があるが^{73,74}, **93a** と **81** の縮合においてニトリル系の溶媒を用いたグリコシル化を行ったところ糖供与体が全て分解するという結果が得られたため (Entry 5, 6), 本基質ではニトリル効果を用いた反応系は適切ではないと判断した.

これらの結果から, 糖受容体として thio glycoside 型 Glc を用いた場合には糖受容体の二量体が生成し, この副反応を抑制するために thio glycoside 型 GlcA を用いた場合には目的とする二糖の立体選択性が低下することが判明した.

Table 4-2-1 Thio glycoside 型 Glc /GlcA 糖受容体と GalN₃ 糖供与体の縮合

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1		a	
2		a	
3		b	
4		b	
5		c	Decompose
6		d	Decompose

*The yields of **97β** and **100** were based on the acceptor. The other yields were based on the donors.

Reaction conditions: a) BF₃·OEt₂, MS4A /toluene, −50 °C; b) a) BF₃·OEt₂, MS4A /toluene-CH₂Cl₂, −78 °C;

c) TMSOTf, MS4A/EtCN, −78 °C; d) BF₃·OEt₂, MS4A /EtCN, −78 °C to rt.

以上の結果をうけて、糖受容体には thio glycoside ではなく naphthylmethyl glycoside (**84**)と allyl glycoside (**82**, **85**)を用い、縮合の検討を行った (Table 4-2-2). 糖供与体 (**95α**)と Glc 型 allyl glycoside 糖受容体 (**82**)を toluene 中、 -50°C で反応させたところ、 β 型二糖 (**104β**)の収率は 27%と低く、糖供与体由来の半数は副生成物 (**105**, **106**)として回収された (Entry 1).

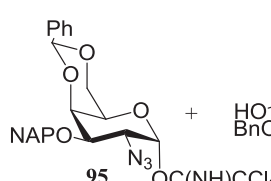
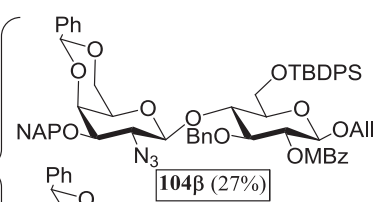
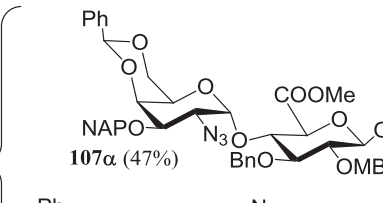
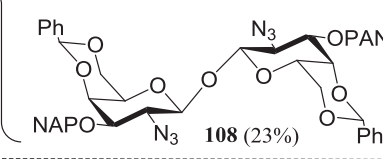
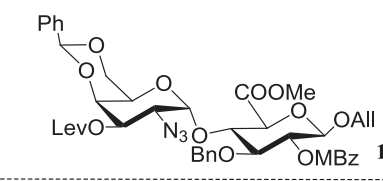
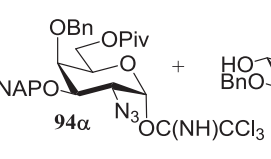
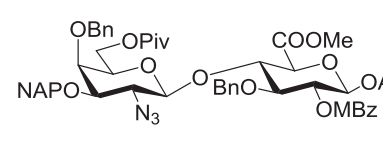
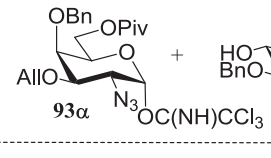
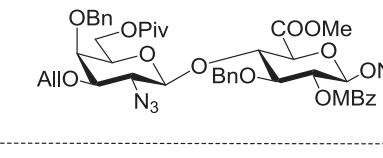
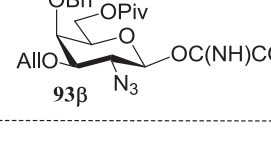
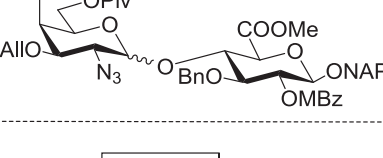
Entry 1 以外では、**84** と **85** が toluene のみでは十分に溶解しなかったため、toluene と CH_2Cl_2 の 1:1 の混合溶媒を用いた. まず、**82** よりも求核性が弱いと考えられる GlcA 型糖受容体 (**85**)と **95** を縮合した (Entry 2). 副生成物 (**105**, **106**)の生成を抑制するために -78°C で反応を行った結果、目的とする β -グリコシドは得られず、 α -グリコシドを収率 47%で与えた. この結果は Table 4-2-1, Entry 4 の傾向と一致する. そこで、*O*-imidoyl 基の脱離を起こりにくくすることで $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応が優勢に進行することを期待し、糖供与体の 3 位水酸基の保護基を電子供与基である NAP 基を電子吸引基である Lev 基に変更した (Entry 3). Entry 2 と同様の条件で **96** と **85** を縮合した結果、糖供与体由来の副生成物は生成しなかったが、 α -グリコシドのみが収率 27%で得られた. これらの結果から、4',6'-*O*-ベンジリデン型の糖供与体 (**95**, **96**)と GlcA 型糖受容体 (**85**)の組み合わせでは、4 位水酸基の求核攻撃よりもアノマー位の脱離が先に起こる $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応が優勢となり、しかもアノマー効果や基質の立体的な要因によって、 β -異性体が全く生成しなかったと考えられる.

これに対し、4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型糖供与体 (**93α**, **94α**)を用いてグリコシル化を行った結果、副生成物を生成することなく、それぞれ 96, 90%という高収率で目的とする二糖を立体選択的に得ることができた (Entry 4, 5). これらの反応が $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応であることを確認するために、糖供与体を **93β** に変更して Entry 5 と同様の反応条件で縮合を行った (Entry 6). その結果、生成物の立体選択性は低下し、二糖を $\alpha:\beta = 2:3$ の混合物として得た. Entry 5 の結果が $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応によるものであれば、**93** のアノマー位の立体は生成物の立体に影響を与えないはずである. この結果から、Entry 4, 5 において、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によって目的とする β -グリコシドが選択的に生成したと判断した. Entry 6 の生成物がアノマー異性体の混合物となった理由としては、① β -imidate の方が α -imidate よりも糖供与体としての反応性が高いため、Entry 4 や 5 の場合と異なり $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応が起きた、②反応系内で β -imidate の一部が α -imidate へと異性化したのちに $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によって二糖を形成した、という二通りの経路が考えられるが、詳細は明らかではない.

最後に、Entry 1 で用いた基質を、Entry 2 以降の反応条件によって縮合したが、結果は Entry 1 とほぼ同じ結果であった (Entry 7). このことから、Entry 4 と 5 の結果は toluene と CH_2Cl_2 の混合溶媒を用いたことによるものではなく、基質特異的であることが判明した.

第三節では、高収率かつ立体選択的に得られた 4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型二糖 (**110β**, **111β**)を用いた、CS-D オリゴ糖合成のための糖鎖伸長・脱保護の検討について述べる.

Table 4-2-2 Naphthylmethyl glycoside (**84**)と allyl glycoside (**82, 85**)を
糖受容体に用いた縮合

Entry	Substrates	Reaction conditions	Products
1	 95 + 82	a	 104β (27%) 105 R = F(α) (30%) 106 R = NHC(O)CCl ₃ (β) (19%)
2	95 + 85	b	 107α (47%) 105 (25%)  108 (23%)
3	96 + 85	b	 109α (27%)
4	 94α + 85	b	 110β (96%)
5	 93α + 84	b	 111β (90%)
6	 93β + 84	b	 111α (14%) 111β (22%)
7	95 + 82	b	104β (22%) 105 (19%) 106 (40%)

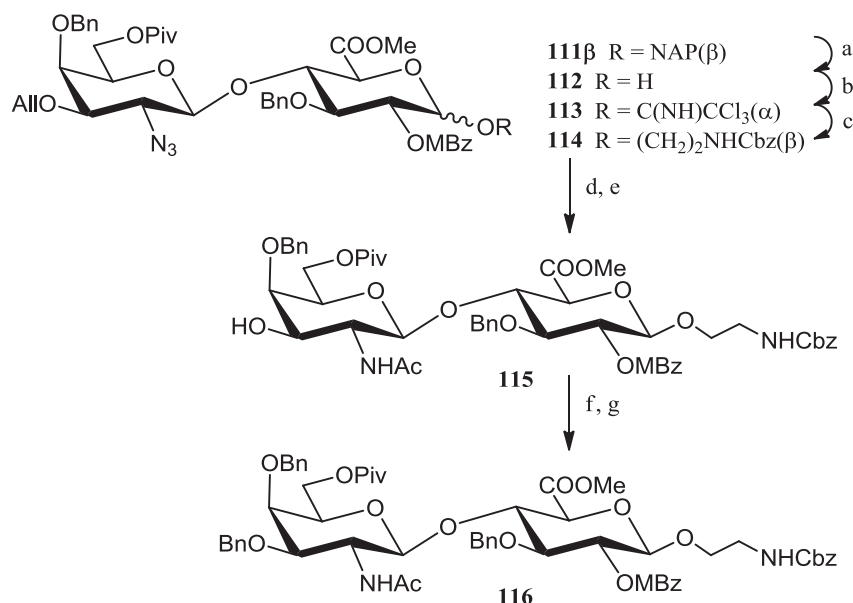
All the yields were based on the amount of donors.

Reaction conditions; a) BF₃·OEt₂, MS4A /toluene, -50 °C; b) BF₃·OEt₂, MS4A /toluene-CH₂Cl₂, -78 °C.

第三節 SO₃錯体を用いるコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖の合成 —糖鎖伸長・脱保護・硫酸化の検討と問題点—

本節では、第二節で合成した 4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型二糖 (**110β**, **111β**)を用いる, CS-D オリゴ糖合成のための糖鎖伸長・脱保護・硫酸化の検討結果について述べる.

まず, **111β** を CS-D 二糖へと誘導するため, NAP 基の除去を行った (Scheme 4-3-1). CH₃CN-H₂O 中, CAN を用いて **111β** の NAP 基の除去を試みたが, 系が複雑化した. Brbás らは, Glc の 4 位または 6 位水酸基を保護している NAP 基を CH₂Cl₂-MeOH 中 DDQ と触媒量の水を用いて高収率で除去している⁷⁵⁾. しかしこの方法では **111β** の NAP 基除去は進行せず, 未反応の **111β** が定量的に回収された. 一方, Vibert らの報告では, アノマー位の NAP 基を非水系 DDQ で除去している³²⁾. そこで MS4A のペレットを用いて事前に乾燥させた CH₂Cl₂-MeOH を溶媒として **111β** と DDQ を反応させたところ, 収率 54%で hemiacetal (**112**)を得ることができた. これらの結果から, **111β** のアノマー位 NAP 基の除去には乾燥させた CH₂Cl₂-MeOH 中で行うこととした.



Scheme 4-3-1 CS-D 二糖前駆体の合成, Reaction conditions: a) DDQ / CH₂Cl₂-MeOH, rt, on, 54%; recovery of **111β**, 6%; b) CCl₃CN, DBU / CH₂Cl₂, 0 °C, 2.5 h, 82%; c) HO(CH₂)₂NHCbz, TMSOTf, MSAW300 / CH₂Cl₂, -20 °C to 11 °C, 5.5 h, 87%; d) Zn, AcOH / EtOAc, rt, 40 min, then, Ac₂O, 30 min; e) [Ir(COD)(MePPh₂)₂PF₆] / THF, rt, 1 h, then, I₂, NaHCO₃, H₂O, 0 °C, 2.5 h, 76% from **114**; f) benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate, TMSOTf, MSAW300 / CH₂Cl₂, -20 °C to rt, o.n.; g) CSA / CH₂Cl₂-MeOH, rt, 2 h, then, Ac₂O, Et₃N, rt, 50 min, 39% from **115**.

得られた **112** を DBU を用いて CCl_3CN と反応させ、二糖 imide (**113**)へと収率 82%で誘導した後に、TMSOTf を触媒として benzyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCbz}$ と縮合することで、**114** を β -選択的に収率 87%で得た。化合物 (**114**)のアジドを Zn と AcOH を用いて還元し、 Ac_2O と反応させて acetamide へと変換した後に Ir 触媒- I_2 による All 基の除去を行い、**115** を 2 工程 76%で得た。こうして得られた **115** の GalNAc の 3 位水酸基を benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate と TMSOTf を用いて Bn 基で保護した。この反応によって acetamide の酸素も Bn 化される $[\text{N}=\text{C}(\text{OBn})\text{CH}_3]$ ため、メタノリシスによって acetamide の Bn 基を除去し、3 工程収率 39%で **116** を合成した。

予備実験において、MSAW300 存在下、 CH_2Cl_2 中で acetamide をもつ基質を benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate と反応させると、一旦系が複雑になるが、反応を停止し抽出操作を行うとスポットが収束し、acetamide の酸素が Bn 化された benzyl acetimidate を形成した (Fig. 4-3-1, 1)。Acetamide をもつ糖受容体と glucuronosyl 2,2,2-trichloroacetimidate を TMSOTf を用いて反応させて acetimidate が形成したという類似の例が 2008 年に Tamura らによって報告されている (Scheme 4-3-2)³⁰⁾。また、1982 年に Hindsgaul らによって、acetamide をもつ糖受容体と fucosyl bromide を塩基性条件下で縮合したところ、標的化合物 (44%)と共に Ac 基が失われたアミノ体が収率 22%で得られたことが報告されており、アミノ体が生成する際の間体として fucosyl acetimidate を提唱している (Scheme 4-3-3)⁷⁶⁾。

筆者が得た benzyl acetimidate に対して 1.5 当量の CSA を加えてメタノリシスを行ったところ、他の保護基に影響を与えることなく benzyl acetimidate はアミンの CSA 塩へと定量的に変換された (Fig. 4-3-1, 2-1)。さらに酸性条件でメタノリシスを行うことによって benzylidene acetal は除去され (Fig. 4-3-1, 2-2)、 Ac_2O と Et_3N を用いて MeOH 中でアミノ基は Ac 化された (Fig. 4-3-1, 3)。興味深いことに、Figure 4-3-1, 2-1 の酸性条件下でのメタノリシスでは、benzylidene acetal に影響を与えることなく benzyl acetimidate を分解することができた。結果的に、本反応では benzylidene acetal、カルボン酸メチル、MBz 基、Bn 基、benzyloxycarbonyl (Cbz)基やグリコシド結合に影響を与えることなく、acetamide がアミンへと変換されることが判明した。

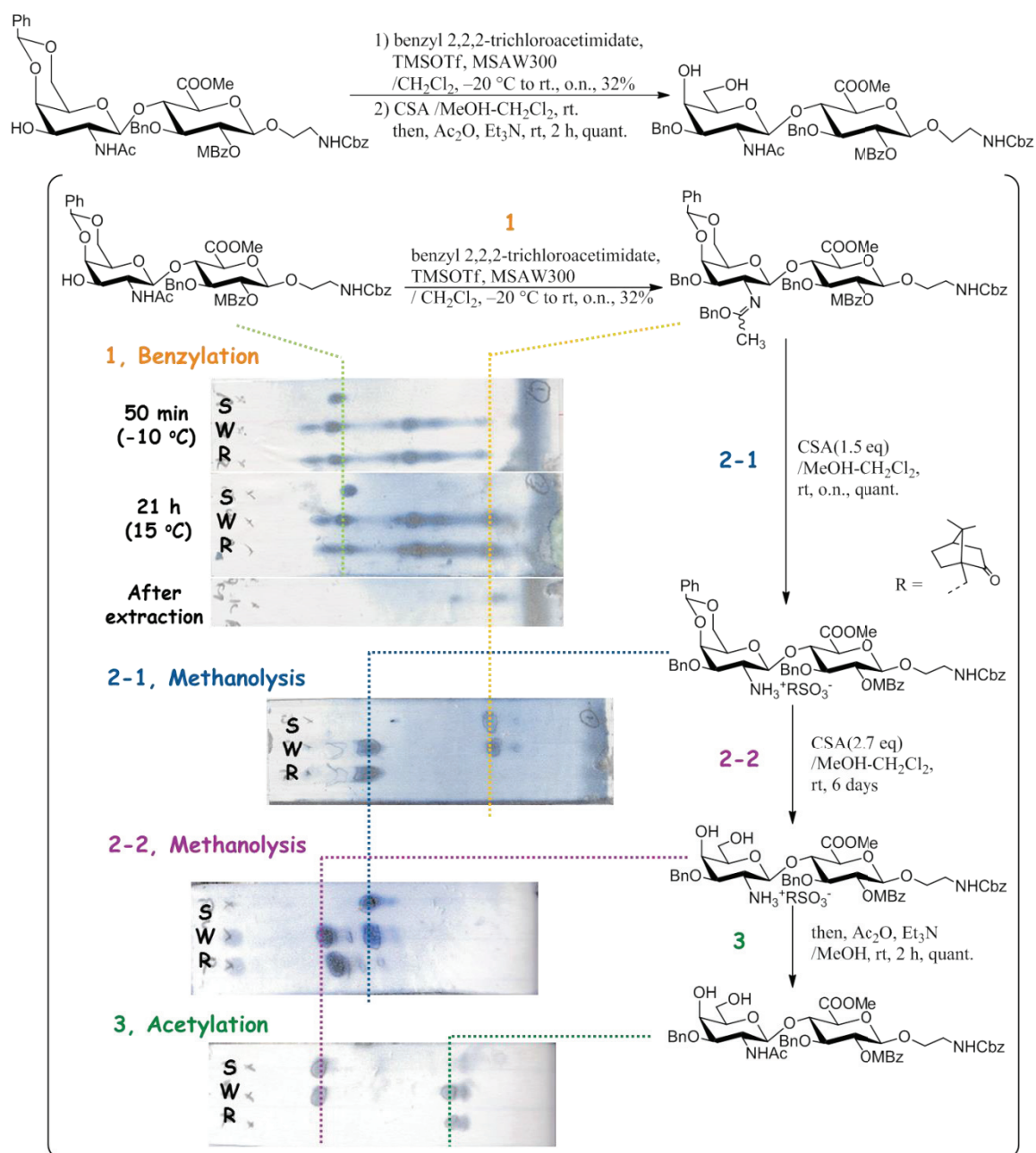
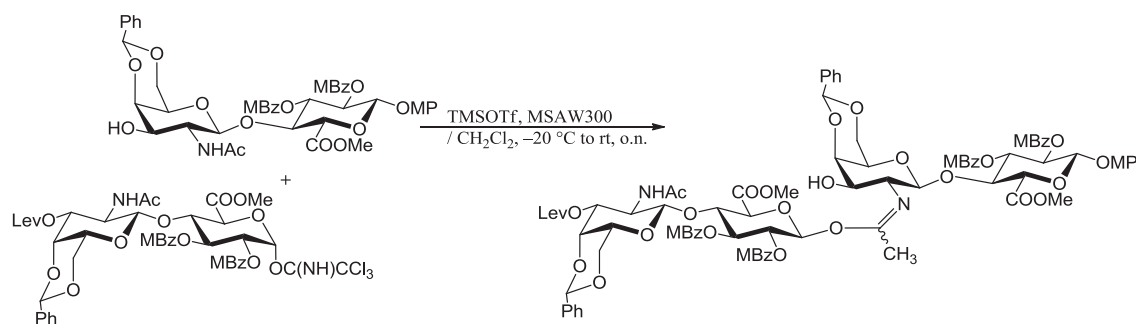
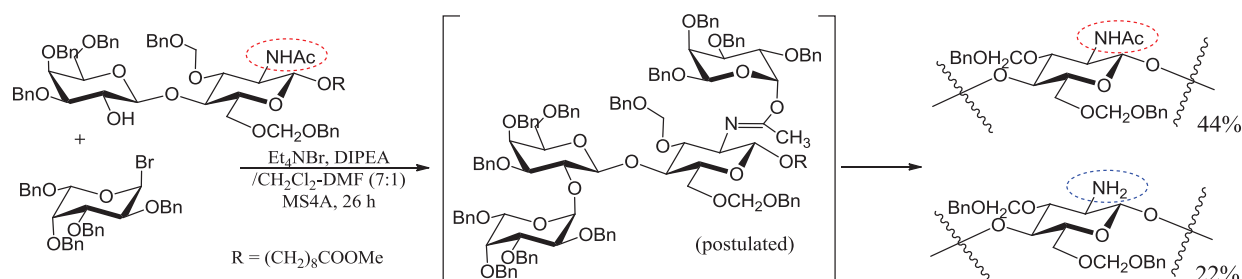


Fig. 4-3-1 Benzyl acetimidate を経由する acetamide からアミンへの変換
 TLC lines; S, starting material; R, reaction mixture; W, S + R.



Scheme 4-3-2 Tamura らによる glucosyl acetimidate の形成³⁾

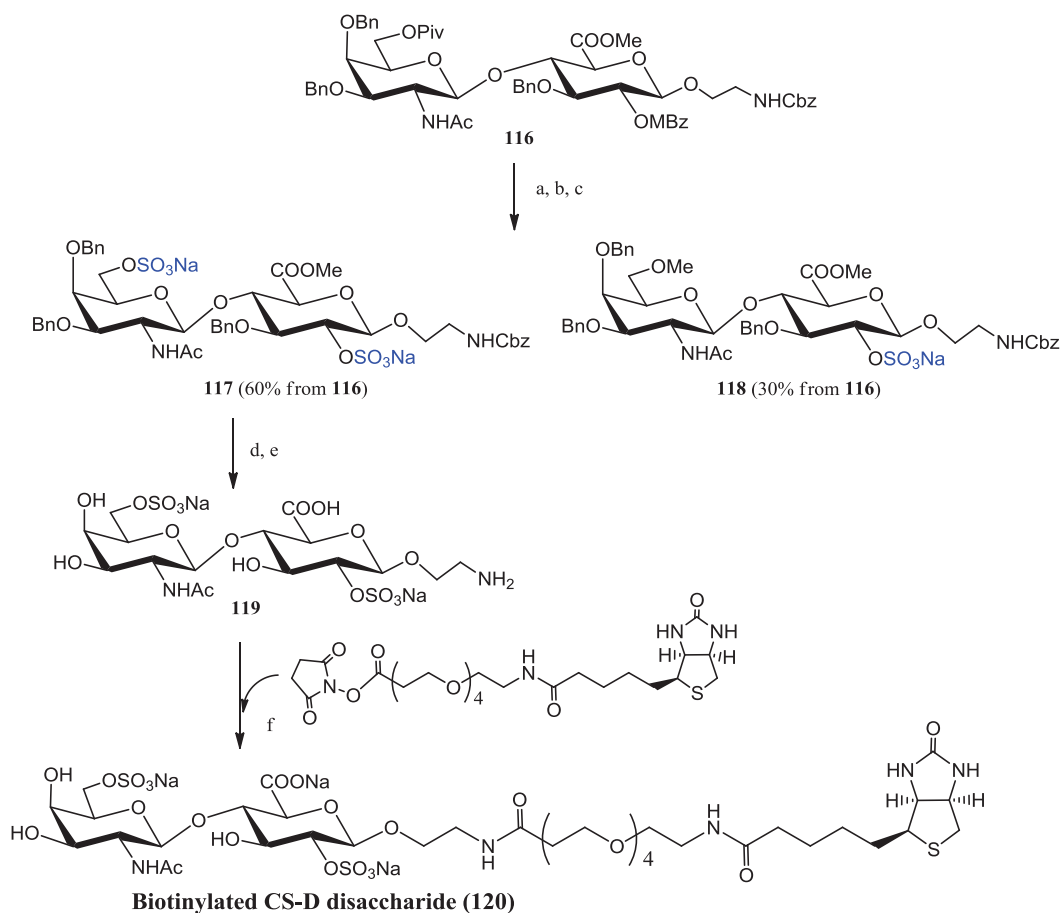


Scheme 4-3-3 Hindsgaul らによるグリコシル化における副反応⁷⁶⁾

こうして得られた CS-D 二糖前駆体 (**116**) の Piv 基と MBz 基をけん化によって除去した後に, $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$ を用いた水酸基の硫酸化を行った (Scheme 4-3-4). けん化と, それによって生じる遊離のカルボン酸の保護を行い diol を得た. 続いて, 43 当量 (水酸基 1 ヶ所あたり約 20 当量) の $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$ を用いて diol の硫酸化を行ったところ, 12 時間後に TLC 上で 2 つの生成物が確認された. さらに 9 時間反応を継続したスポットは収束しなかったため, 反応を停止して生成物を確認したところ, 一方の生成物は GalNAc の 6 位と GlcA の 2 位水酸基が共に硫酸化された目的物 (**117**) であった. もう一方の化合物は, $^1\text{H-NMR}$ の化学シフトから, GlcA の 2 位水酸基のみが硫酸化されており, GalNAc の 6 位水酸基が硫酸化されていないことが示唆された. MS 測定により, この化合物は GalNAc の 6 位水酸基が Me 化された **118** であることが判明した. GalNAc の 6 位水酸基は, TMSCHN_2 を用いたカルボン酸のメチルエステル化の際に Me 化されたと考えられる.

HPLC (C18) で **117** と **118** は分離可能であったが, このような副反応が四糖より長い鎖長の CS-D でも同様に起こる可能性は否定できない. 鎖長の長いオリゴ糖を合成する際の過剰な Me 化によって生成しうる化合物の種類は多く, もし生成した場合には HPLC を用いてもそれらの分離は困難であろう.

単離した **117** のカルボキシル基をけん化によって脱保護した後に, Pd 触媒を用いた加水素分解によって Bn 基と Cbz 基を除去した. 遊離のアミノ基を活性エステル化した biotin リンカーと縮合させることによって, biotin 化 CS-D 二糖を痕跡量ではあるが合成することができた.

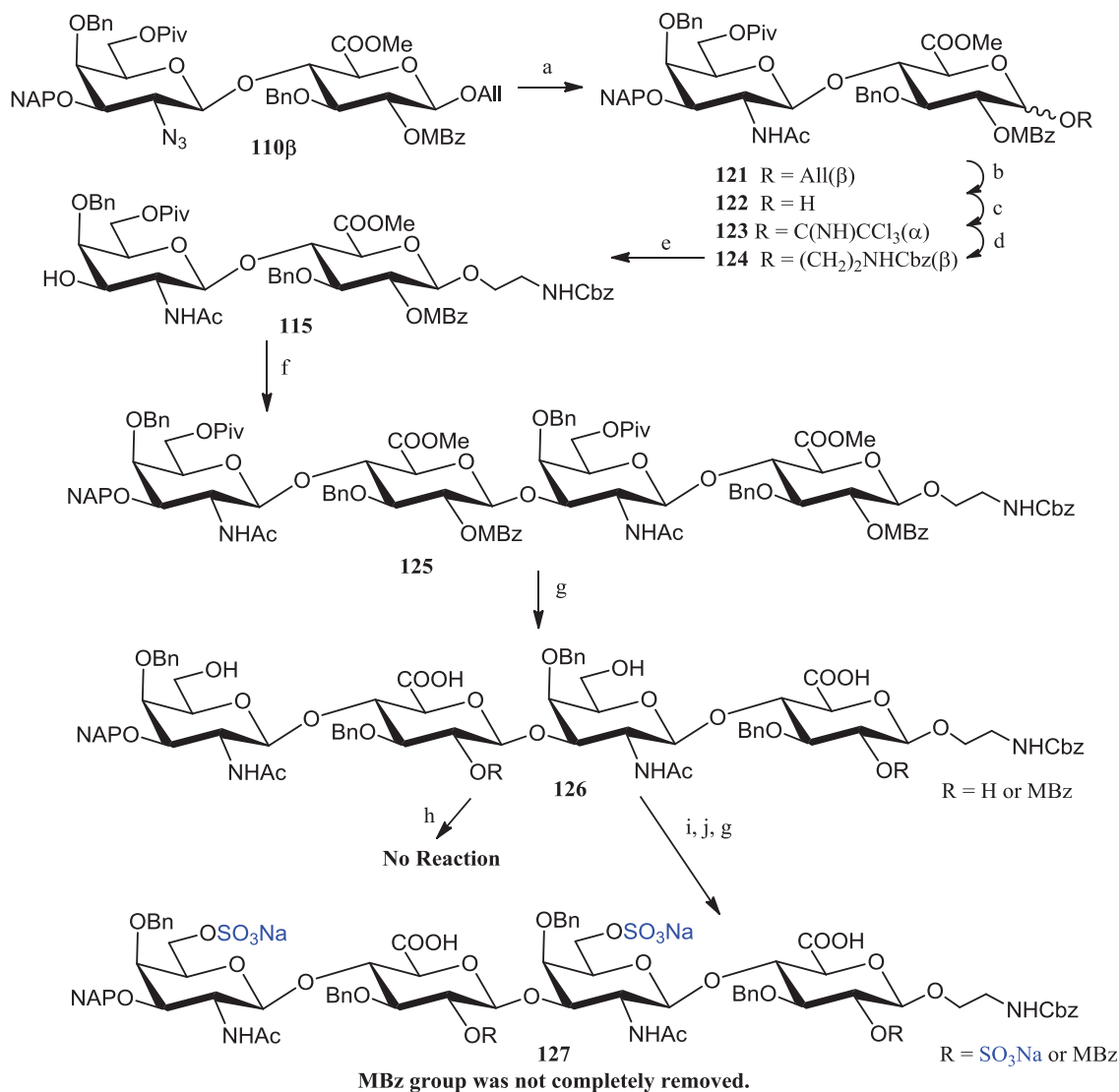


Scheme 4-3-4 SO₃·NMe₃ を用いた CS-D 二糖の合成, Reaction conditions: a) LiOH /THF-H₂O, 0 °C, o.n., then, NaOH /MeOH-CH₂Cl₂, rt, 11.5 h, 91%; b) TMSCHN₂, AcOH /MeOH-toluene, 0 °C, 1 h; c) SO₃·NMe₃ /DMF, 60 °C, o.n.; d) NaOH /H₂O, 0 °C, 1.5 h, quant.; e) Pd-C, H₂/ H₂O, rt, 3 days; f) 0.1M Na₃PO₄, 0.15M NaCl, rt, o.n., trace.

次に CS-D 四糖の合成について述べる (Scheme 4-3-5). 化合物 (**110β**) のアジドを Zn を用いて還元した後に Ac 化を行い, 収率 96% で acetamide (**121**) を得た. 得られた **121** を Ir 錯体と I₂ を用いて hemiacetal (**122**) へと高収率で変換し, 続く imidate 化によって **123** を収率 84% で得た. Imidate (**123**) を HO(CH₂)₂NHCbz と縮合した結果, **124** を収率 50% で得ることができた. 化合物 (**124**) の NAP 基を MS4A を用いて脱水した CH₂Cl₂-MeOH 中, DDQ を用いて除去することで, **115** を得た. 二糖受容体 (**115**) と二糖供与体 (**123**) を MSAW300 存在下, TMSOTf を用いて反応させ, MBz 基の隣接基効果によって β-選択的に四糖 (**125**) を合成することができた.

得られた **125** に対して, けん化を検討した. LiOH を用いてカルボン酸を保護しているメチル基を除去した後に, NaOH を用いて 4 日間けん化を行ったところ, TLC 分析より 2 つの四糖化合物 (**126**) が確認された. ESI-MS と ¹H-NMR 分析の結果, **126** は目的物である tetraol と, GlcA の 2 位水酸基の MBz 基の除去が不完全な化合物の混合物であることが判明した. そこで, MBz 基を除去するため, 60 °C に加熱しながらのけん化を行った (Scheme 4-3-5, h). しかし TLC 上でこれらのスポットの変化は見られず, 反応の進行は確認できなかった. また, 遊離のカルボン酸をメチルエステル化した後に HPLC による分離を試みたが, 2 つのスポットを分離することはできなかった. そこで, けん化によって脱保護されている水酸基を硫酸化することで糖鎖の立体構造が変化し, MBz 基が除去されやすくなることを期待し, SO₃·NMe₃ を用いた硫酸化を **126** に対して行ったのちに NaOH によるけん化を行ったが, MBz 基を除去することはできなかった. また, **127** の HPLC による分離を試みたが, これら 2 つの化合物を分離することはできなかった. (Scheme 4-3-5, i, j, k).

これらの結果や本節緒言で挙げた事例から分かるように, 硫酸化オリゴ糖の合成においては, 長い行程を経て位置選択的な保護基の導入や立体選択的な糖鎖骨格の構築を行い, 標的とするオリゴ糖の保護体まで合成を行ったとしても, 続く保護基の選択的除去や硫酸化が必ずしも成功するとは限らない. また, けん化によって生じた遊離のカルボン酸を Me 化する際に, 水酸基も Me 化される場合があることが判明した. 単糖や二糖の段階で硫酸基の前駆体として TCE 硫酸基をあらかじめ導入し, 糖鎖伸長を行っていく手法はこのような問題に対して有効であると考えられる. 第四節では, 単糖の段階で TCE 硫酸基を硫酸基の前駆体として導入した CS-D オリゴ糖合成について検討した結果について述べる.



Scheme 4-3-5 CS-D 四糖骨格の合成と不完全なけん化, Reaction conditions: a) Zn, AcOH /EtOAc, rt, , then, Ac₂O, 96%; b) [Ir(COD)(MePPh₂)₂PF₆] /THF, rt, then, I₂, NaHCO₃, H₂O, 0 °C, 94%; c) CCl₃CN, DBU /CH₂Cl₂, 0 °C, 84%; d) HO(CH₂)₂NHCbz, TMSOTf, MSAW300 /CH₂Cl₂, -20 °C to rt, 50%; e) DDQ /CH₂Cl₂-MeOH, rt, 65%; f) **110 β** , TMSOTf, MSAW300 /CH₂Cl₂, -20 °C to rt, 40%; g) LiOH /THF-H₂O, 0 °C, then, NaOH /MeOH-CH₂Cl₂, rt; h) NaOH /MeOH-H₂O, rt, 8 days, then, 60 °C, 13 days; i) TMSCHN₂ /MeOH, 0 °C; j) SO₃NMe₃ /DMF, 60 °C, rt. o.n., then, 60 °C, 3 days.

第四節 TCE 硫酸基を用いたコンドロイチン硫酸 D 型オリゴ糖合成の検討

本章三節で行った SO_3 錯体を用いる CS-D 合成の問題点を避けるため、本節では TCE 硫酸基を用いた CS-D の合成を検討した。まず、CS-D オリゴ糖を合成するための共通二糖ユニット (Fig. 4-4-1) の合成について述べる。

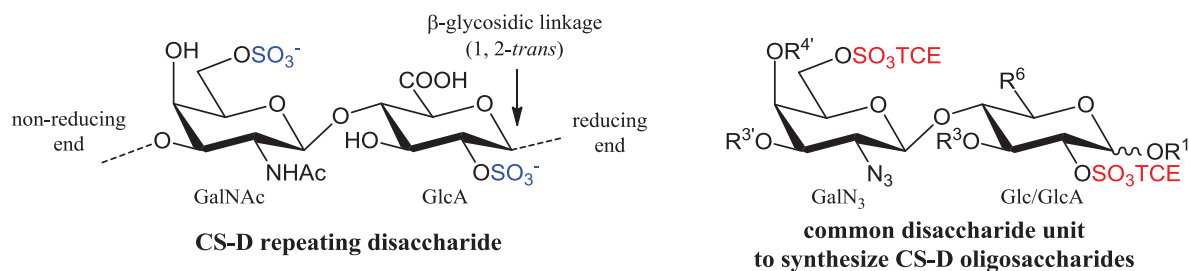
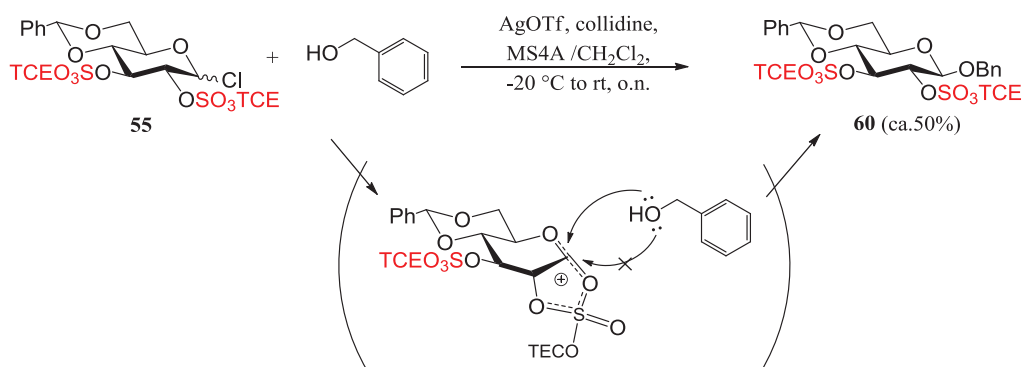


Fig. 4-4-1 CS-D 繰返し二糖 (左) と共通二糖ユニット (右)

CS-D を合成するために、GlcA の 2 位水酸基と GalNAc の 6 位水酸基に TCE 硫酸基を導入する必要がある。また、GlcA は β -グリコシド結合を介して還元末端側の GalNAc と共有結合させる必要がある。この 1, 2-*trans* 型の結合を形成するには、2 位水酸基にアシル基などの隣接基関与能をもつ保護基を導入することが効果的である。TCE 硫酸基の構造や第三章三節の縮合結果より、TCE 硫酸基は隣接基関与能をもつことが示された (Scheme 4-4-1)。このことから、GlcA の 2 位水酸基の TCE 硫酸化は、GlcA (1 \rightarrow 3) 結合を形成する前に行うことが上策であると言える。



Scheme 4-4-1 第三章三節の縮合結果と TCE 硫酸基の隣接基効果

また、第三節までのように、繰返し二糖の結合部位である GalN の 3 位水酸基と GlcA (または Glc) の 1 位水酸基の保護基 (Fig. 1, R^3 , R^1)には、それぞれオルソゴナルに脱保護できる NAP 基と All 基を用いればよい。

合成の最終段階まで保護しておく必要のある GalN の 4 位水酸基と GlcA (または Glc) の 3 位水酸基の保護基 (Fig. 1, R^4 , R^3)には、酸性条件や塩基性条件など種々の反応条件に対して安定であり、Pd などの貴金属を用いた接触還元によって TCE 基と同時に除去が可能な Bn 基を用いることとした。

これらのことから、Figure 4-4-2 に示す構造を共通二糖ユニットとする。この共通二糖ユニットを二糖供与体と受容体へ変換したのちに、糖鎖伸長、脱保護を行うことで目的とする CS-D オリゴ糖を合成することができる。第五節では、共通二糖ユニット合成の検討について述べる。

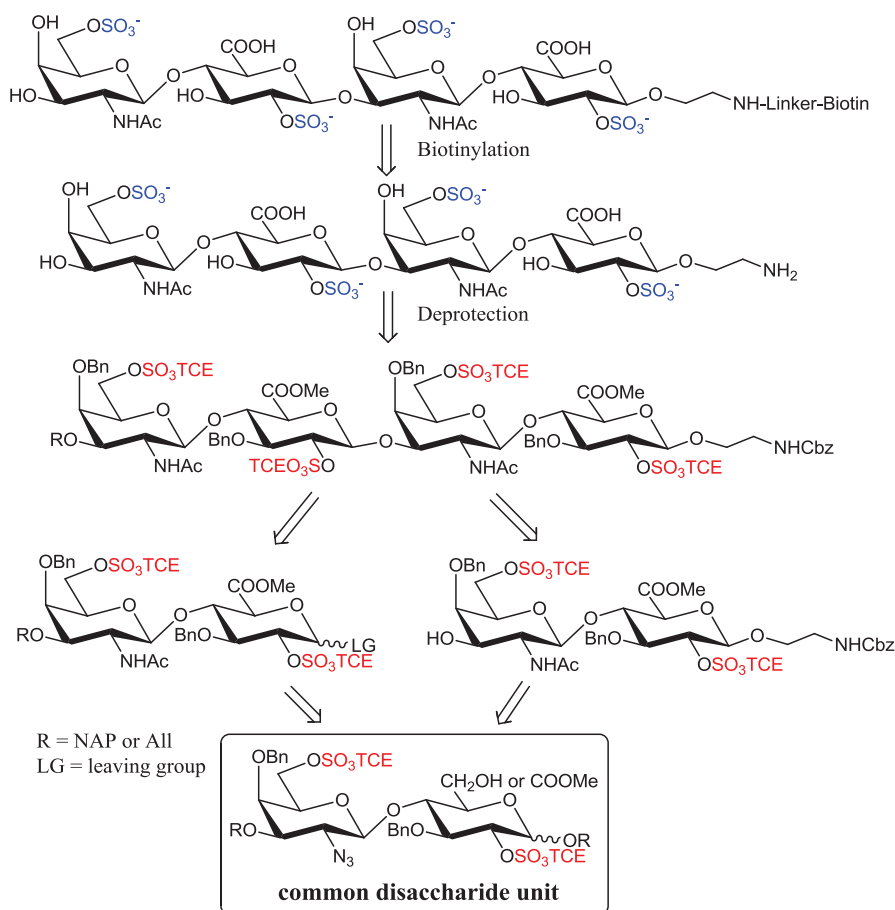


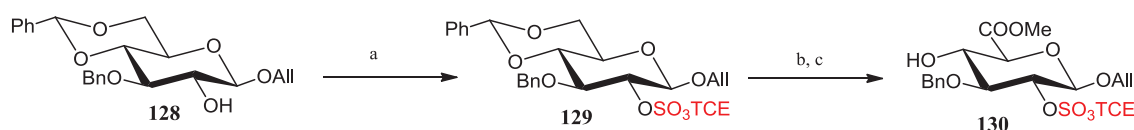
Fig. 4-4-2 CS-D 四糖の逆合成と共通二糖ユニット

TCE 硫酸基を導入した CS-D 二糖ユニットを合成するため、2 位水酸基を TCE 硫酸化した GlcA 型糖受容体 (**130**)と GalN₃ 型糖供与体の合成を行った (Scheme 4-4-1)。

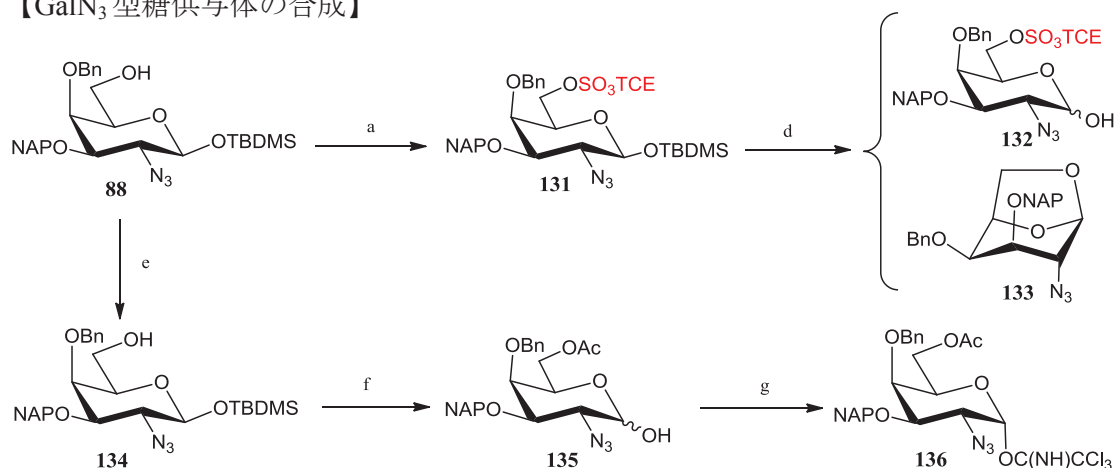
まず、**130** の合成を行った。化合物 (**128**)⁷⁷⁾の 2 位水酸基を TCE 硫酸化し、収率 89%で **129** を合成した。TCE 硫酸化した **129** の 4,6-*O*-benzylidene 基を加メタノール分解によって除去して得られた diol に対して、引き続き一級選択的な酸化を行うことで、TCE 硫酸化した GlcA 型糖受容体 (**130**)を高収率で合成できた。

続いて 6 位水酸基を TCE 硫酸化した GalN₃ 型糖供与体の合成を行った。本章二節で合成した **88** の 6 位水酸基を TCE 硫酸化し、定量的に **131** を得たのちに、TBAF と AcOH を用いた酸性条件下での TBDMS 基の除去を行った。その結果、目的物である **132** はわずかしき得られず、主生成物として 1,6-アンヒドロ糖 (**133**)が得られた。TCEOSO₃ を脱離基として、アノマー位水酸基が C-6 に求核攻撃を行うことによって **133** が生じたと考えられる。塩基性条件下で、TCEOSO₃ が脱離基となって求核置換反応が起りうることはこれまでの研究⁵¹⁾で明らかになっているが、酸性条件下での TCEOSO₃ を脱離基とする求核置換反応はこれまで報告例がない。この副反応を避けるため、GalN₃ の 6 位水酸基は一旦別の保護基で保護しておき、糖鎖伸長後に脱保護と TCE 硫酸化を行うこととした。

【TCE 硫酸化 GlcA 型糖受容体の合成】



【GalN₃ 型糖供与体の合成】

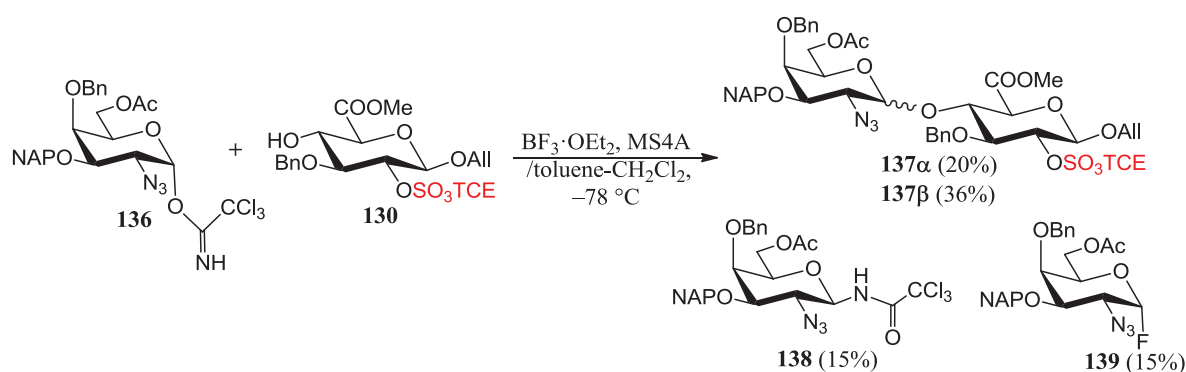


Scheme 4-4-1 TCE 硫酸化 GlcA 型糖受容体と GalN₃ 型糖供与体の合成、

Reaction conditions: a) SDIS, DMI/CH₂Cl₂, rt, **129**, 89%; **131**, quant.; b) CSA /MeOH-CH₂Cl₂, rt, 80%; c) TEMPO, BAIB /CH₂Cl₂-H₂O, 0 °C to rt, then, TMSCHN₂ /toluene-MeOH, 0 °C to rt, 99%; d) TBAF, AcOH /THF, rt, **132**, 6%; **133**, ca. 90%; e) Ac₂O, pyridine /CH₂Cl₂, rt; f) TBAB, AcOH /THF, rt, 2 steps 76%; g) CCl₃CN, DBU /CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 82%, Recovery of **135**, 18%.

GalN₃ の 6 位水酸基の一時的な保護基として, TCE 硫酸基や他の保護基に影響を与えることなく除去可能な Ac 基を選択した. 化合物 (88) の 6 位水酸基を Ac 化したのちに TBAF と AcOH を用いて TBDMS 基の除去を行い, 2 工程収率 76% で, 副生成物を生じることなく, 目的物である hemiacetal (135) を得た. 得られた 135 を DBU を用いて CCl₃CN と反応させることで, GalN₃ 型糖供与体 (136) を α 選択的に収率 82% で合成することができた.

このようにして得られた TCE 硫酸化 GlcA 型糖受容体 (130) と GalN₃ 糖供与体 (136) を BF₃·OEt₂ を用いて縮合した結果, アノマー位の立体異性体である 137 α と 137 β がそれぞれ収率 20% と 36% で得られたほか, 副生成物として 138 と 139 がそれぞれ 15% ずつ生じた (Scheme 4-4-2). 立体選択性の低さから目的物の収率は高くはなかったが, 異性体 (137 α) と (137 β) はシリカゲルカラムで分離可能であったので, 137 β を単離し以降の検討を行った.

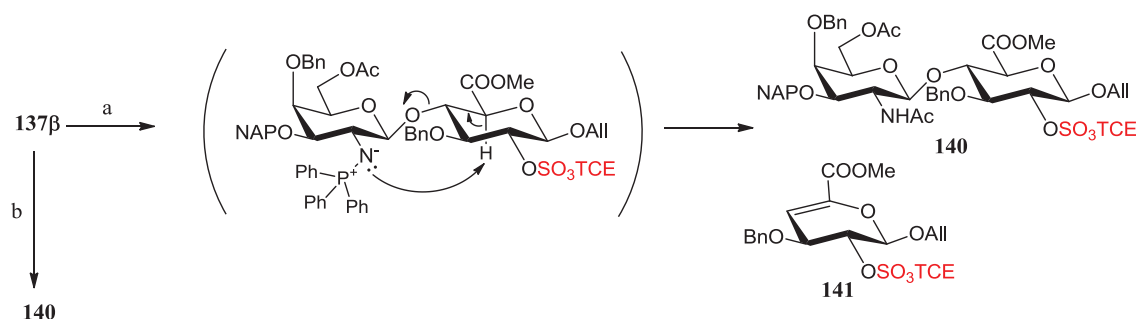


Scheme 4-4-2 二糖合成, The yields were based on 136.

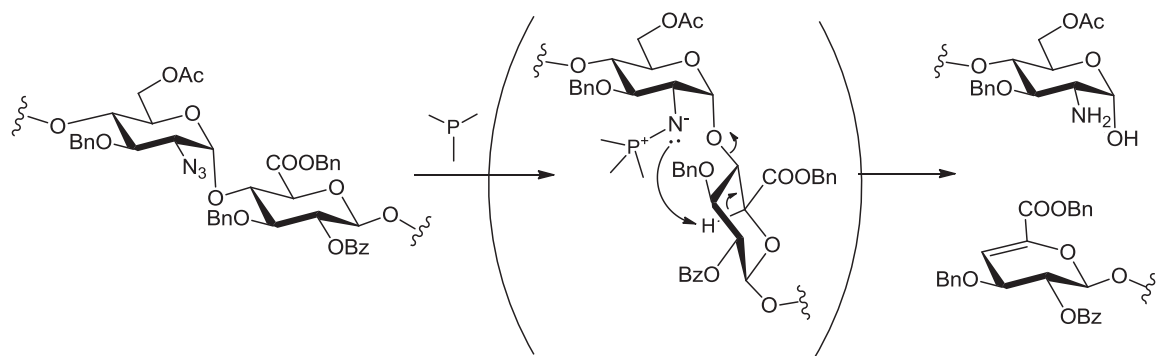
単離した 137 β を用いて, TCE 硫酸基存在下でのアジドの還元について検討した (Scheme 4-4-3). Zn や Pd 触媒を用いた還元反応では TCE 基が除去されるため^{41,44)}, Staudinger 反応によるアジドの還元を行った. 化合物 (137 β) を THF と H₂O の混合溶媒中, PPh₃ とシリカゲルを用いて反応させた結果, α , β -不飽和カルボン酸 (141) が 40% 生じ, 目的物 (140) の収率は 10% であった. Staudinger 反応におけるこのような副反応は, 2011 年の Tiruchinapally らによる Hep 合成においても報告されている²⁹⁾ (Scheme 4-4-4). この脱離反応は, 反応中間体である aza-ylide が, カルボン酸の α 位である GlcA の H-5 を攻撃することで起きたと考えられている. 筆者の用いた基質は β GalN₃ であり, Tiruchinapally らの基質とは糖の 1 位と 4 位で立体が異なるが, N₃ と GlcA の H-5 はいずれも近い距離にある. 本研究において, CS 骨格 [β GalN₃(1 \rightarrow 4)GlcA] でも同様の反応が起こりうるということが初めて明らかになった.

この副反応を抑制するため、遊離のプロトンが反応中間体である *aza-ylide* に対してプロトネーションを起こすことで *H-5* の引き抜きを抑制できると考え、反応系内にプロトン源として過剰の Brønsted 酸を加えることとした。実際に過剰の酢酸を添加して Staudinger 反応を行ったところ、脱離物を与えることなく中程度の収率で目的とする acetamide (**140**) を合成することができた。

得られた **140** に対して Ac 基の除去と TCE 硫酸化を行うことで CS-D 二糖ユニットへと誘導することができる。しかし、acetamide をもつ **140** を TCE 硫酸化した場合、ONAP 基の転移を伴う、脱 TCEOSO₃ 化と 2, 3-oxazoline 環を形成する⁷⁸⁾ことが判明したため、アジドの還元は TCE 硫酸基の導入後に行うこととした。この副反応の詳細は次節で述べる。

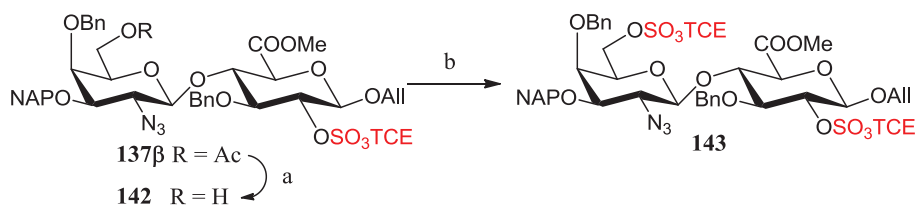


Scheme 4-4-3 アジドの還元, Reaction conditions: a) PPh₃, silica gel / THF-H₂O, rt, o.n., then, Ac₂O / CH₂Cl₂-MeOH, rt, 3 days, **140**, 10%; **141**, 40%; b) PPh₃, AcOH, Ac₂O / THF-H₂O, rt, o.n., 63%.



Scheme 4-4-4 Tiruchinapally らによる Staudinger 反応における副反応²⁹⁾

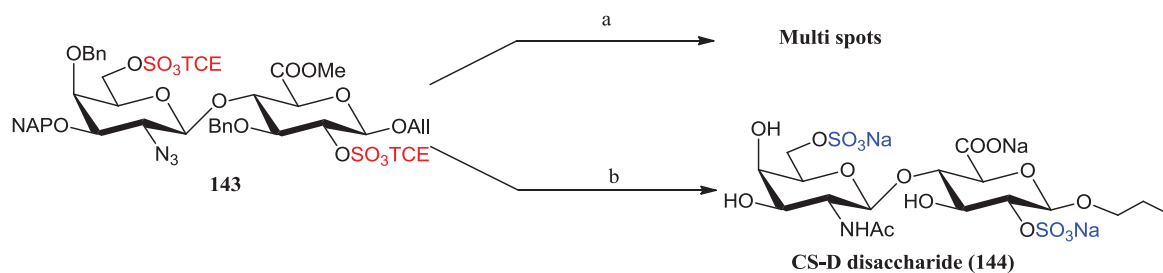
化合物 (**137β**) の Ac 基を酸性条件化で選択的に除去したのちに, SDIS を用いて収率 88% で GalN₃ の 6 位水酸基を TCE 硫酸化し, 目的とする CS-D 保護体 (**143**) を得ることができた (Scheme 4-4-5).



Scheme 4-4-5 GalN₃ 6 位水酸基の TCE 硫酸化, Reaction conditions: a) AcCl / MeOH-CH₂Cl₂, rt, 68%; b) SDIS, DMI / CH₂Cl₂, rt, 88%.

本章緒言と合成計画で述べたように, 得られた二糖ユニットは, imidate などの二糖供与体へと誘導したのちに 2-aminoethanol と縮合し, 最終的には biotin リンカーと共有結合させる.

しかし, これまでに TCE 硫酸基を用いた CS 合成の前例がないこと, 硫酸化オリゴ糖合成において二糖あたり 2 ヶ所の TCE 硫酸基をもつ基質の完全脱保護の報告がこれまでないことから, さしあたって **143** の完全脱保護を行うことで, TCE 硫酸基が CS-D 合成において適応可能であるかを判断することとした. 化合物 (**143**) に対して触媒量の Pd(OH)₂-C と 6 当量の ammonium formate を加え, 水素雰囲気下にて一晩反応させたところ, pH が 3 程度にまで低下した (Scheme 4-4-6, 反応条件 a). 飽和重曹水で反応液を中和し, 続いて Ac₂O を用いたアミノ基の Ac 化と NaOH によるけん化を行ったところ, 芳香環は完全に除去されているにもかかわらず系が複雑化した. その原因として, TCE 硫酸の脱 TCE 保護に伴う pH の低下によって硫酸基が除去されてしまったことが考えられた. そこで, pH の低下を防ぐため ammonium formate の代わりに過剰量の重曹を加えて反応を行った (Scheme 4-4-6, 反応条件 b)⁷⁸⁾. 化合物 (**143**) に対して触媒量の Pd(OH)₂-C と過剰量の重曹を加え, 水素雰囲気下で一晩反応させたのち, Ac₂O を用いたアミノ基の Ac 化を行った. この間, pH の低下は見られなかった. その後 Pd(OH)₂-C と水素による加水素分解を, 完全に脱保護が完了するまで継続した結果, **143** から収率 69% で CS-D disaccharide (**144**) を得ることができた. カルボキシル基を保護していた Me 基は, 加水素分解中の塩基性条件によって除去された.



Scheme 4-4-6 脱保護による CS-D への誘導, Reaction conditions: a) H₂, Pd(OH)₂-C, HCOONH₄, then, Ac₂O, then, NaOH; b) H₂, Pd(OH)₂-C, NaHCO₃, then, Ac₂O, 2steps 69%.

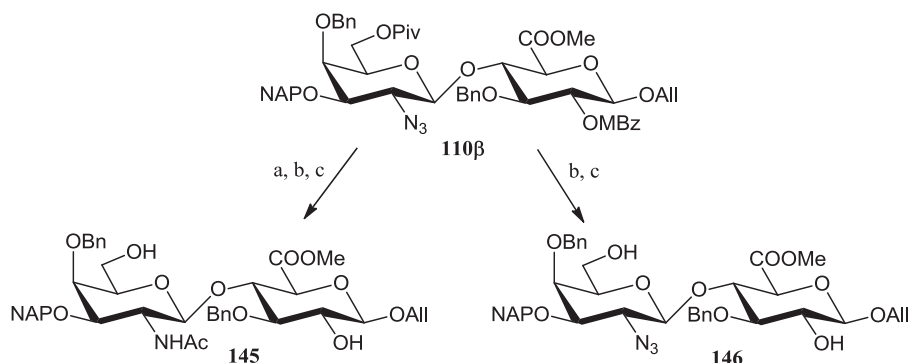
本節では TCE 硫酸化した単糖を用いて CS-D 二糖ユニットを合成するとともに, Staudinger 反応で起こりうる副反応を見出し, かつ抑制する方法を見出した. また, 得られた TCE 硫酸化 CS-D 前駆体に対して脱保護を行うことで, 初めて TCE 硫酸基を用いた CS-D の合成を行った. しかし, この合成経路は縮合反応における立体選択性が低く, 副生成物も多く発生するため効率的ではなかった.

そこで第五節では, 第二節で合成した高収率かつ立体選択的に合成できる非 TCE 硫酸化二糖ユニット (**110β**)に着目し TCE 硫酸化二糖ユニットへの誘導を行った.

第五節 Diol の TCE 硫酸化と脱保護⁷⁸⁾

第四節では TCE 硫酸化した単糖を用いた CS-D 二糖ユニットの合成に成功したが、二糖合成における立体選択性が低く、副生成物も多く発生するため効率的ではない。そこで本節では、第二節で合成した高収率かつ立体選択的に合成できる非 TCE 硫酸化二糖ユニット (**110β**) のアシル基をけん化によって除去したのちに TCE 硫酸化することによる、効率的な TCE 硫酸化 CS 二糖ユニットの合成について検討を行った。また、TCE 硫酸化試薬の当量を制限することで CS-D 型二糖だけでなく CS-C 型二糖にも誘導可能であることもこの合成経路の利点として挙げられる。そこで本節では、CS-D だけでなく CS-C の合成も検討した。

まず、**110β** の diol への誘導を行った。化合物 (**110β**) のアジドを Zn を用いて還元した後に Ac_2O を用いて *N*-Ac 化を行い、acetamide へと誘導した (Scheme 4-5-1)。次いで、けん化によって Piv 基と MBz 基を除去することで, NHAc type diol (**145**) を **110β** から収率 33% で合成した。また、**110β** をけん化することで N_3 type diol (**146**) を **110β** から収率 74% で合成した。

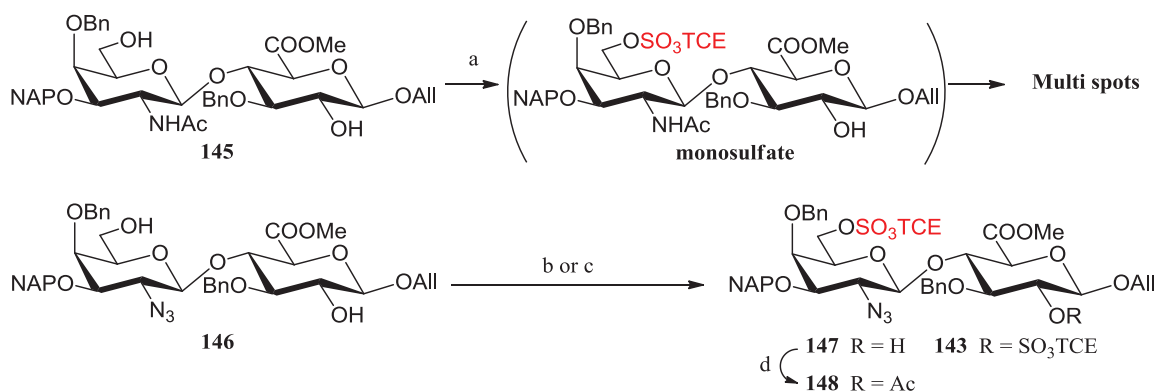


Scheme 4-5-1 Diol (**145**, **146**) の合成, Reaction conditions: a) Zn, AcOH /EtOAc, rt, then, Ac_2O , rt; b) LiOH /THF- H_2O , 0 °C, then, NaOH /MeOH- CH_2Cl_2 , rt; c) TMSCH_2N_2 /toluene-MeOH, 0 °C, **145**, 33% from **110β**; **146**, 74% from **110β**.

このようにして得られた diol (**145**, **146**) に対して TCE 硫酸化を行うことで、CS-C と CS-D への誘導を行うこととした。初めに、TCE 硫酸化度の低い CS-C 型二糖の合成の検討を行った。

まず、NHAc type diol (**145**) を用い、SDIS の当量を制限して TCE 硫酸化を行った。化合物 (**145**) に対して、1.7 当量の SDIS を用いて TCE 硫酸化を行った結果、3 日間反応させても原料である **145** は消失せず、TLC 分析の結果 **145** : mono TCE sulfate = 1 : 4 程度の混合物を与えた。そこで SDIS を 1.0 当量追加して反応を継続した結果、系が複雑化した (Scheme 4-5-2)。系が複雑化した要因として、第二章三節で述べた imidazole 置換体の形成が考えられる。

これに対し, N₃ type diol (**146**)を 1.7 当量の SDIS を用いて TCE 硫酸化を行った結果, 目的とする mono TCE sulfate (**147**)を収率 70%で得, bis TCE sulfate (**143**)を 9%で得た (Scheme 4-5-2, b). これらの生成物は, シリカゲルカラムで容易に分離できた. 得られた **147** の GlcA の 2 位水酸基は, 単離精製後に Ac 基で保護した.

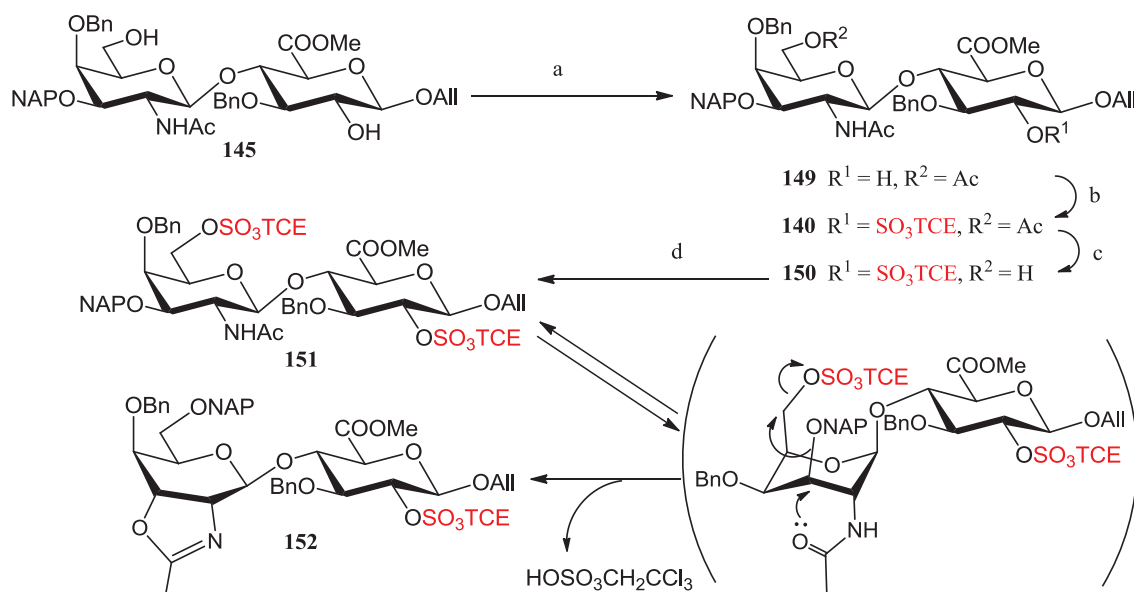


Scheme 4-5-2 NHAc type diol (**145**)と N₃ type diol (**146**)の TCE 硫酸化, Reaction conditions: a) SDIS (1.7eq), 1,2-dimethylimidazole (2.0eq) /CH₂Cl₂, rt, then, SDIS (1.0eq), 1,2-dimethylimidazole (1.0eq), multi spots; b) SDIS (1.7eq), 1,2-dimethylimidazole (2.0eq) /CH₂Cl₂, rt, **147**, 70%; **143**, 9%; Recovery of **146**, 16%; c) SDIS (8.0eq), 1,2-dimethylimidazole (9.6eq) /CH₂Cl₂, rt, then, SDIS (3.0eq), 1,2-dimethylimidazole (3.0eq) /CH₂Cl₂, rt, **147**, 5%; **143**, 70%; d) AcCl (4.0eq), pyridine (4.5eq) /CH₂Cl₂, 0 °C, 94%.

続いて, CS-D を合成するために, diol (**145**, **146**)の bis TCE 硫酸化を行った. 過剰量の TCE 硫酸化試薬を用いて Glc 型 4,6-diol の硫酸化を行った場合, TCE 硫酸化された一級水酸基が脱離基となって imidazole 置換体が副生することが考えられる⁵¹⁾. これを避けるために, Scheme 4-5-2 で示す段階的な TCE 硫酸化を行った.

化合物 (**145**)の一級水酸基を 1.1 当量の AcCl を用いて Ac 化した後, TCE 硫酸化を行い, 収率 72%で GlcA の 2 位水酸基が TCE 硫酸化された **140** を得た. 化合物 (**140**)の Ac 基を酸性条件で除去することで, 一級水酸基をもつ mono TCE sulfate (**150**)を収率 74%で合成した. この一級水酸基を少量の TCE 硫酸化試薬を用いて TCE 硫酸化することによって, imidazole 置換体の生成を抑えられると考えた. 化合物 (**150**)に対して 3.0 当量の SDIS を用いて TCE 硫酸化を行ったところ, 目的とする bis TCE sulfate (**151**) (30%)に加え, 多量の副生成物 (**152**)が得られた. ¹H-NMR の結果, acetamide のプロトンと 1 つの TCE 基のピークの消失が確認された. また, ¹³C-NMR では, acetamide の Me 基 (NHCOCH₃)のケミカルシフトが **150** では 23.67 ppm を示したのに対して **152** の Me 基は 14.17 ppm であった. この数値は 2-methyloxazoline の Me 基のケミカルシフト (~14 ppm) と非常に近い値である. 加えて HMBC 測定で NAP 基と C-6'との遠隔カップリングが確認された (Fig. 4-5-1). これらの結果から, **152** の構造は 2 位と 3 位で oxazoline 環を形成し

た化合物であることが判明した(Scheme 4-5-3). TCEOSO₃ を脱離基として ONAP が C-6' に転移すると共に, acetamide の酸素原子が C-3' を攻撃することで **151** から分子内環化化合物 (**152**)が生じたと推測される. ESI-HRMS も Schene 4-5-3 に示した **152** の構造と一致した. この結果から, acetamide をもつ基質の TCE 硫酸化は適切でないと判断した.



Scheme 4-5-3 段階的な TCE 硫酸化と副生成物 (**152**)の形成, Reaction conditions: a) AcCl (1.1eq) /pyridine, -40°C , **149**, 56%; Recovery of **145**, 31%; b) SDIS (3.5eq), 1,2-dimethylimidazole (3.9eq) /CH₂Cl₂, rt, **140**, 72%; Recovery of **149**, 10%; c) AcCl /MeOH, rt, 74%, d) SDIS (3.0eq), 1,2-dimethylimidazole (3.6eq) /CH₂Cl₂, rt, **151**, 30%; **152**, 35%.

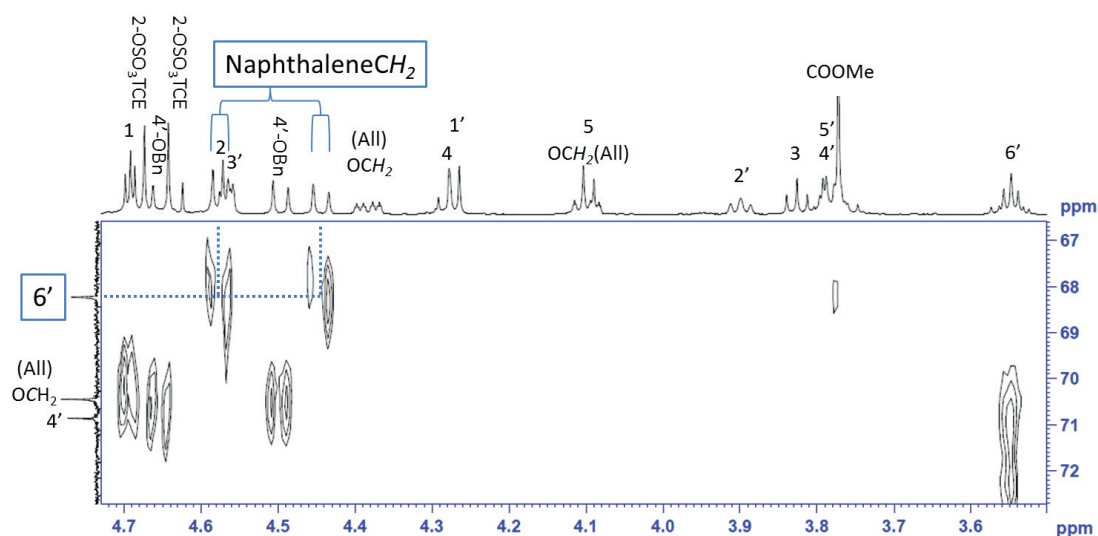
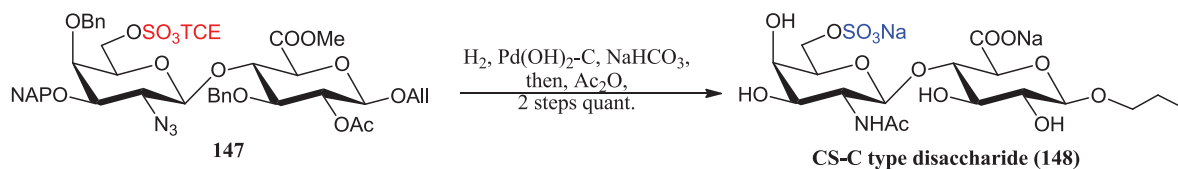


Fig. 4-5-1 化合物 (**152**)の HMBC スペクトル

そこで, N₃ type diol (**146**)を用いた bis TCE sulfate の合成を行った. 化合物 (**146**)に対して 8.0 当量の SDIS と 9.6 当量の 1,2-dimethylimidazole を加え反応させたところ, 時間の経過とともに mono TCE sulfate のスポットの減少と bis TCE sulfate のスポットの増加が見られた. 6 日間攪拌したのち, さらに SDIS と 1,2-dimethylimidazole を 3.0 当量ずつ追加し 4 日間反応させたところ, 目的とする bis TCE sulfate (**143**)を収率 70%, mono TCE sulfate (**147**)を収率 5%と, 目的とする **143** を優位に得ることができた (Scheme 4-5-2, c).

前述したように過剰量の保護硫酸化試薬を用いて Glc 型 4,6-diol の保護硫酸化を行った場合, 一級炭素の imidazole 置換体が副生することが明らかになっている. しかし今回は, imidazole 置換体は得られなかった. この結果の差は C-4 の立体によるものか, または 4 位水酸基の保護基の違いによるものかは明らかでない.

最後に, こうして得られた mono TCE sulfate (**147**)の脱保護を行った. 第四節で検討した **143** の脱保護と同様に, **147** に対して触媒量の Pd(OH)₂-C と過剰量の重曹を加え, 水素雰囲気下で一晩反応させたのち, Ac₂O を用いたアミノ基の Ac 化を行った. その後 Pd(OH)₂-C と水素による加水素分解を, 完全に脱保護が完了するまで継続した結果, 定量的に CS-C disaccharide (**148**)を得ることができた. CS-D の時と同様に, Me 基と Ac 基は塩基性条件によって除去された (Scheme 4-5-4).



Scheme 4-5-4 脱保護による CS-C への誘導

本節では, 共通原料である 2,6'-diol の位置選択的な TCE 硫酸化を試みた. その結果, 高選択的に mono TCE sulfate (**147**)と bis TCE sulfate (**143**)を合成することができた. 単離, 精製が容易で導入後もグリコシル化等の種々の化学反応を行うことができる TCE 硫酸基は, 今後, より長い鎖長の硫酸化オリゴ糖を合成していくうえで有用なツールであると言える.

また今回, acetamide による TCE 硫酸エステルへの求核攻撃を確認した. これは, TCE 硫酸基を用いた硫酸化オリゴ糖合成を行うにあたり, 重要な知見である.

以上のように, こうして得られた TCE 硫酸化糖を脱保護することによって, TCE 硫酸基を用いたコンドロイチン硫酸の合成に初めて成功した.

第六節 まとめ

本章では、これまでの検討結果をもとに、TCE 硫酸基を用いた CS の二糖繰返し部分を合成した。標的化合物に、還元末端側に親水性リンカーを介して biotin を共有結合させた CS-D オリゴ糖を選択した。

第二節と第三節では TCE 硫酸基を用いた硫酸化オリゴ糖合成の有効性を示すため、一般的な水酸基の硫酸化に用いられる SO_3 錯体を用いた CS-D オリゴ糖の合成について検討した結果について述べた。

第二節では、種々の糖受容体と糖供与体を合成し、縮合した。検討の結果、4-*O*-Bn, 6-*O*-Piv 型糖供与体と NAP 基または All 基でアノマー位水酸基を保護した GlcA 糖受容体の組み合わせで、高収率かつ β -選択的に二糖を合成することができた。

また、第三節では、二節で合成した二糖を用いて、CS-D オリゴ糖合成のための糖鎖伸長・脱保護・硫酸化の検討を行った。その結果、GalNAc の 6 位水酸基の硫酸化が完全に進行しなかったり、GlcA の 2 位水酸基を保護している MBz 基が除去されないなどの問題点が明らかになり、結果として、biotin 化 CS-D 二糖は痕跡量合成できたものの、biotin 化 CS-D 四糖を合成することはできなかった。オリゴ糖段階での硫酸化や脱保護の成否は糖鎖骨格のわずかな違いに大きく依存していることからその予想は困難であり、 SO_3 錯体を硫酸化試薬とする硫酸化オリゴ糖の逐次合成法においてこのような問題は避けがたいと言える。また、CS-D 二糖を合成するための予備実験において、acetamide の Ac 基を温和な条件で除去する反応を見出した。

本章第四節と第五節では、TCE 硫酸基を用いた CS-D オリゴ糖の合成を行った結果について述べた。

まず第四節では、TCE 硫酸基を用いた CS-D の合成を検討した。TCE 硫酸化 CS-D 保護体を合成するための、TCE 硫酸基を導入した共通二糖ユニットの合成を行った。TCE 硫酸化した GlcA 糖受容体は高収率で合成できたが、TCE 硫酸化 GalN₃ 糖供与体の合成では、酸性条件下にもかかわらず TCEOSO₃ が脱離基となって求核置換反応が進行し、1,6-アンヒドロ糖が生成した。酸性条件下での TCEOSO₃ を脱離基とする求核置換反応はこれまで報告例がなかった。この副反応を避けるため、GalN₃ の 6 位水酸基は一旦別の保護基で保護しておき、糖鎖伸長後に脱保護と TCE 硫酸化を行うこととした。合成した TCE 硫酸化糖受容体と TCE 硫酸化をもたない糖供与体を縮合した結果、立体選択性の低さから目的物の収率は高くはなかったが、TCE 硫酸基をもつ二糖を合成することができた。

得られた二糖に対して Staudinger 反応によるアジドの還元を行った結果、反応中間体である aza-ylide がカルボン酸の α 位である GlcA の H-5 を攻撃することによって生成した α,β -不飽和カルボン酸が主生成物として得られた。プロトン源として過剰の酢酸を添加して Staudinger 反応を行うことで、この副反応は回避できた。

また、これまでに TCE 硫酸基を用いた CS 合成の前例がないこと、硫酸化オリゴ糖合成において二糖あたり 2 ヶ所の TCE 硫酸基をもつ基質の完全脱保護の報告がこれまでにないことから、さしあたって bis TCE sulfate の完全脱保護を行うことで、TCE 硫酸基が CS-D 合成において適用可能であるかを判断した。Taylor らの報告に従い、pH buffer として ammonium formate を用い、Pd(OH)₂ を触媒とした接触還元を行った結果、pH が 3 程度にまで低下し、系が複雑化した。そこで、pH の低下を防ぐため ammonium formate の代りに過剰量の重曹を加えて反応を行い、収率 69% で CS-D disaccharide の propyl glycoside を得ることができた。

第五節では、第二節で合成した高収率かつ立体選択的に合成できる TCE 硫酸基をもたない二糖ユニットの、アシル基をけん化によって除去したのちに TCE 硫酸化することによる効率的な TCE 硫酸化 CS 二糖ユニットの合成について検討を行った。また、TCE 硫酸化試薬の当量を制限することで CS-C 型二糖の合成も検討した。

NHAc type diol の TCE 硫酸化では、系が複雑化したこの要因として、第二章三節で述べた imidazole 置換体の形成が考えられたため、第三章三節で Glc 型の 4,6-diol に対して有効であった段階的な TCE 硫酸化を適用した。その結果、TCEOSO₃ を脱離基として ONAP が C-6' に転移すると共に、acetamide の酸素原子が C-3' を攻撃することで分子内環化化合物が生じた。この結果から、acetamide をもつ基質の TCE 硫酸化は適切でないと判断した。

一方、N₃ type diol に対して 1.7 当量の SDIS を用いて TCE 硫酸化を行った結果、目的とする mono TCE sulfate を収率 70% で得、bis TCE sulfate を 9% で得た。これらの生成物は、シリカゲルカラムで容易に分離できた。また、過剰量の TCE 硫酸化試薬を用いて bis TCE sulfate の合成を行ったところ、目的とする bis TCE sulfate を収率 70%、mono TCE sulfate を収率 5% と、目的とする bis TCE sulfate を優位に得ることができた。

こうして得られた mono TCE sulfate を過剰量の重曹を加えた加水素分解によって脱保護し、CS-C disaccharide を propyl glycoside として得ることができた。単離、精製が容易で導入後もグリコシル化等の種々の化学反応を行うことができる TCE 硫酸基は、今後、より長い鎖長の硫酸化オリゴ糖を合成していくうえで有用なツールであると言える。

実験の部

【一般操作】

^1H -NMR, ^{13}C -NMR 及び HH-cosy, HSQC は JEOL JNM-ECP 500 MHz および Bruker AVANCE II 600 MHz で測定した. CDCl_3 と CD_3OD 中での測定には tetramethylsilane (0 ppm) を内部標準として用いた. 化学シフトは δ (ppm) で, 結合定数は Hz で示した. JEOL JNM-ECP 500 MHz で測定した結果には「*」を付けた. ESI-HRMS は Thermo Scientific Exactive Plus で測定した. 融点は Büchi B-545 で測定した.

無水条件の反応はアルゴン雰囲気下で行った. 反応後, 反応液は CHCl_3 か EtOAc で抽出し, 有機層を飽和重曹水と brine で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 乾燥剤をろ別し, 溶媒を 40 °C 以下で減圧留去した. これを後処理の常法とした. 特に断りのない限り, 生成物は無色透明のシラップとして得られた.

分取カラム用シリカゲルは Silica Gel 60 (0.063-0.200 mm) (Merck) と Silica Gel 60N (球状、中性) (40-100 μm) (関東化学), Silica Gel 60NH₂ (球状) (40-50 μm) (関東化学), および Wakogel C-300 (和光純薬) を使用した. 分析用シリカゲルプレートは Silica Gel F₂₅₄ (Merck) を使用した. ゲルろ過カラム担体は Sephadex LH-20 (GE Healthcare) と S-X1 (Bio-Rad) を使用した. モレキュラーシーブ 4A と AW300 (GL Science, Inc.) は 200 °C で減圧して活性化して使用した.

【TCE 硫酸化試薬の合成】

SMIS および SDIS の合成には数工程を要する。前駆体である 2,2,2-trichloroethyl chlorosulfate (TCEOSO₂Cl)の合成は2005年に Gunnarsson ら⁴³⁾によって、TCEOSO₂Cl から SMIS または SDIS への誘導はそれぞれ2006年と2009年に Taylor ら^{41,44)}によって報告されている。TCEOSO₂Cl 以降の化合物はどれも市販されていないため、原料である 2,2,2-trichloroethanol と sulfuryl chloride から Gunnarsson⁴³⁾および Ingram と Taylor⁴¹⁾の報告に従って合成した。

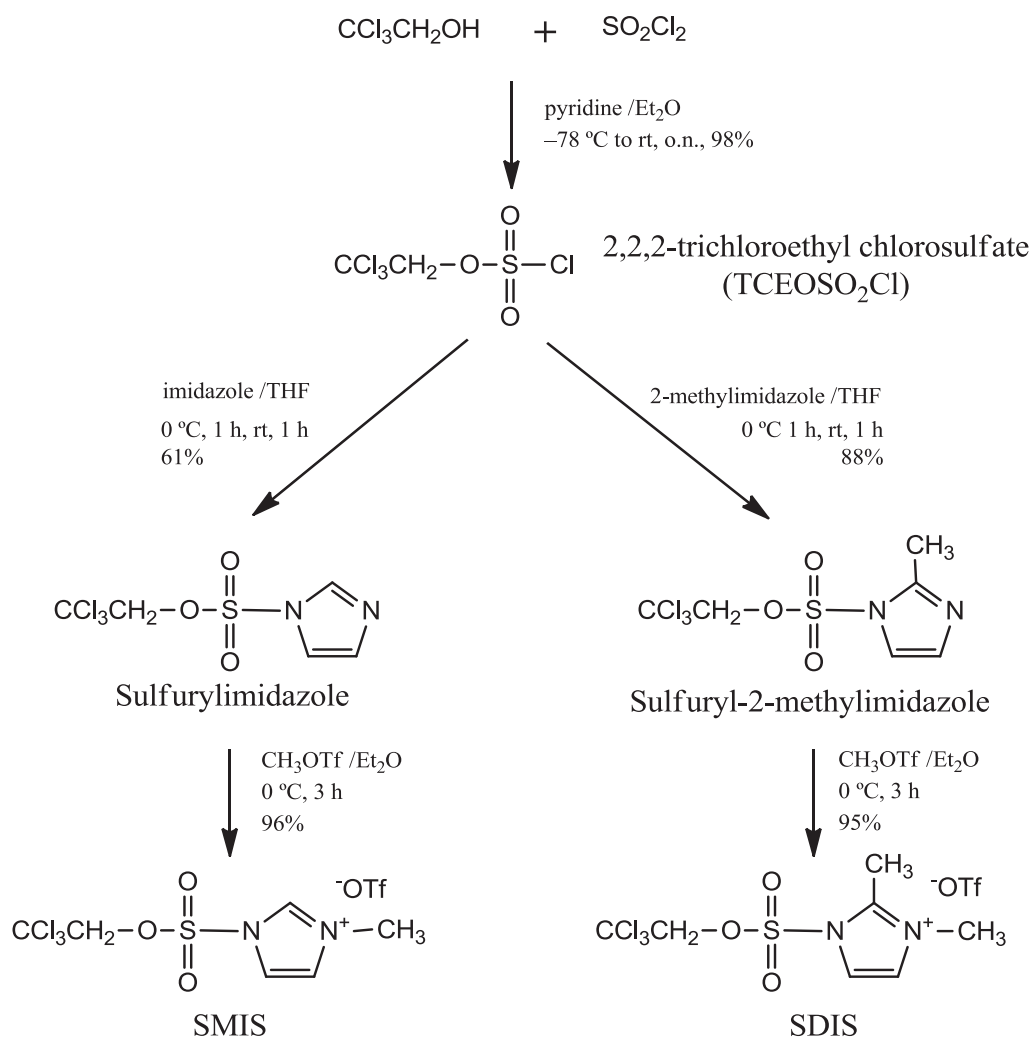


Fig. E-1 TCE 硫酸化試薬の合成

まず, 2,2,2-trichloroethanol と sulfuryl chloride を Et₂O 中, pyridine 存在下 -78 °C から連続的に温度を上昇させながら一晩反応させ, TCEOSO₂Cl を収率 98%で得た (Fig. E-1). 得られた TCEOSO₂Cl を THF 中, imidazole と 0 °C で 1 時間, その後室温で 1 時間反応させ, sulfurylimidazole を収率 61%で得た. 最後に sulfurylimidazole を Et₂O 中で, methyl triflate と 0 °C で 3 時間反応させ, SMIS を収率 96%で得た.

しかし, SMIS は 1 ヶ月程度で分解してしまうので, sulfurylimidazole を前駆体として保存しておき, SMIS を用時調製することにした.

また, imidazole を 2-methylimidazole に変え, SMIS の合成と同様の操作を行うことによって, TCEOSO₂Cl から sulfuryl-2-methylimidazole を収率 88%で得た. SDIS の合成も SMIS の調製と同様, sulfuryl-2-methylimidazole を Et₂O 中, methyl triflate と 0 °C で 3 時間反応させた結果, 収率 95%で SDIS を得ることができた. SDIS は SMIS とは異なり, 3 ヶ月が経過しても分解はみられなかった.

【第一章】

Allyl 3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamide-β-D-glucopyranoside (6).

Method A. *Allyl 4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-trichloroacetamido-β-D-glucopyranoside (1⁴⁵)*, 106.0 mg, 234.2 μmol) を 1,2-dichloroethane (3 mL)に溶解し, 2-benzyl-1-methylpyridinium triflate (Bn-OPT) (246.1 mg, 704.5 μmol)と MgO (28.3 mg, 702 μmol)を加え一晩加熱還流した. Bn-OPT (81.8 mg, 234 μmol) と MgO (9.4 mg, 0.23 mmol)を追加し, さらに 7 時間加熱還流した後に溶液を濃縮した. 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 50:1~5:1)で精製し, **6** の 4,6-*O*-benzylidene 体である **6'** (76.1 mg)を 60% の収率で得, これ以上精製することなく次の反応に進めた. 得られた **6'**の一部 (31.6 mg, 58.2 μmol) を CH₂Cl₂ (1 mL)と MeOH (1 mL)に溶解し, CSA (12.2 mg, 52.5 μmol)を加え室温で 1 晩攪拌した. 反応液を Et₃N で中和し, 溶媒を減圧留去し, 残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)とシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 5:1~1:5)で精製し, **6** (18.4 mg)を収率 69%で得た.

Method B. 化合物 (**1**) (1.83 g, 4.03 mmol)を 1,2-dichloroethane (55 mL)に溶解し, Bn-OPT (4.22 g, 12.1 mmol)と MgO (487 mg, 12.1 mmol)を加え, 一晩加熱還流した. 溶媒を 40 °C で減圧蒸留したのち, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:3)で精製し, **6'**の粗生成物 (2.40 g)を得た. 得られた混合物を CH₂Cl₂/MeOH=1/1 (48 mL)中, CSA (239 mg, 1.03 mmol)を加えて攪拌した. 6 日後, 反応液を Et₃N で中和し, 溶媒を 40 °C で減圧蒸留したのち, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:10)で精製し, **6** (1.17 g)を 2 steps, 64%の収率で得た. $[\alpha]_D -13$ (*c* 0.83, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.38-7.30 (m, 5H, Ar H), 6.94 (d, 1H, *J*_{2,NH} = 7.32 Hz, NH), 5.87 (m, 1H, CH=), 5.30-5.20 (m, 2H, CH₂=), 4.98 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28 Hz, H-1), 4.82, 4.68 (ABq, 2H, *J* =

11.37 Hz, PhCH₂), 4.33 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.10 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.32$ Hz, $J_{3,4} = 8.76$ Hz, H-3), 4.10 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.91 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 3.60$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.89$ Hz, $J_{6a,\text{OH}} = 5.76$ Hz, H-6a), 3.81 (ddd, 1H, $J_{5,6b} = 4.62$ Hz, $J_{6b,\text{OH}} = 7.41$ Hz, H-6b), 3.66 (dt, 1H, $J_{4,\text{OH}} = 3.34$ Hz, H-4), 3.47-3.42 (m, 2H, H-2, 5), 2.27 (m, 1H, OH-4), 1.99 (m, 1H, OH-6). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 161.98 (C=O), 137.82 (C_{quat}, Ph), 133.38 (All), 128.79 (Ph), 128.26 (Ph), 128.07 (Ph), 118.28 (All), 98.38 (C-1), 92.42 (CCl₃), 79.76 (C-3), 75.08 (C-2), 74.80 (CH₂Ph), 71.47 (C-4), 70.67 (All), 62.40 (C-6), 58.75 (C-5). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₈H₂₂NO₆Cl₃Na, 476.0405; found, 476.0392.

Allyl 4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-trichloroacetamido-3-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (9).

化合物 (1) (106.4 mg, 235.0 μmol) を THF (3 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (73 μL , 0.92 mmol) と SMIS (312.8 mg, 705.5 μmol) を加え, 室温で 7 日間攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, 常法により後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 50:1~2:1) で精製し, **9** (137.2 mg) を 88% の収率で得た. $[\alpha]_{\text{D}} -47.6$ (*c* 1.62, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.47-7.43 (m, 2H, Ph), 7.38-7.37 (m, 3H, Ph), 7.11 (d, $J_{2,\text{NH}} = 7.74$ Hz, 1H, NH), 5.85 (m, 1H, CH=), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.34-5.29 (m, 2H, H-3, 1/2CH=), 5.08 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.10$ Hz, H-1), 5.06 (m, 1H, 1/2CH=), 4.43 (dd 1H, $J_{5,6a} = 4.98$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.77$ Hz, H-6a), 4.48 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, CH₂CCl₃), 4.36 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, CH₂CCl₃), 4.36 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.12 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.85-3.75 (m, 3H, H-2, H-4, H-6b), 3.67-3.62 (m, 1H, H-5). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₁NO₉SCl₆Na, 685.8931; found, 685.8934.

1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (10).

1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose (**2**⁴⁶), 3.91 g, 14.1 mmol) を THF (100 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (2.9 mL, 37 mmol) と SMIS (12.5 g, 28.2 mmol) を加え室温で 1 日攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 10:1~1:2) で精製し, **10** (6.80 g) を 99% の収率で得た. $[\alpha]_{\text{D}} +23.3$ (*c* 1.17, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.39-7.37 (m, 3H, Ar H), 7.35-7.33 (m, 3H, Ar H), 5.57 (s, 1H, H-1), 4.90 (br d, 1H, $J = 5.10$ Hz, H-5), 4.79, 4.75 (ABq, 2H, $J = 10.76$ Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.71-4.66 (m, 3H, H-4, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 3.85-3.82 (m, 2H, H-3, H-6b), 3.34 (s, 3H, H-2). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 136.26 (C_{quat}, Ph), 128.80 (Ph), 128.52 (Ph), 127.96 (Ph), 100.58 (C-1), 92.39 (CCl₃), 80.30 (C-4), 79.97 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 75.62 (C-3), 73.42 (C-5), 73.04 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 65.09 (C-6), 59.43 (C-2). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₅H₁₆N₃O₇SCl₃, 509.9667; found, 509.9672.

1,6-Anhydro-2,3-O-(2-propenylidene)-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-mannopyranose (11).

1,6-Anhydro-2,3-O-(2-propenylidene)- β -D-mannopyranose (3²⁷), 3.82 g, 19.1 mmol を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole (3.58 g, 37.2 mmol) の CH₂Cl₂ (31 mL) 溶液と SDIS (13.1 g, 28.7 mmol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 翌日, 反応液を CHCl₃ で希釈し, Brine, 飽和重曹水, brine で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 50:1~30:1) で精製し, **11** (6.66 g) を 87% の収率で白色結晶として得た. M.p. 106.5 °C (from *n*-hexane-EtOAc). [α]_D -46.1 (c 1.06, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 5.97 (m, 1H, CHCH=CH₂), 5.53-5.44 (m, 2H, CHCH=CH₂), 5.45 (s, 1H, H-1), 5.31 (br d, 1H, *J* = 7.08 Hz, CHCH=CH₂), 5.02 (br s, 1H, H-4), 4.89 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 1.02 Hz, *J*_{gem} = 6.39 Hz, H-5), 4.81, 4.79 (ABq, 2H, *J* = 10.86 Hz, CCl₃CH₂), 4.32 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 6.36 Hz, *J*_{3,4} = 0.63 Hz, H-3), 4.16 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 2.94 Hz, H-2), 4.05 (dd, 1H, *J*_{gem} = 7.92 Hz, H-6a), 3.85 (dd, 1H, H-6b). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 133.83 (CHCH=CH₂), 122.23 (CHCH=CH₂), 105.73 (CHCH=CH₂), 99.08 (C-1), 92.31 (CCl₃), 80.32 (C-4), 79.98 (CH₂CCl₃), 74.65 (C-3), 72.64 (C-5), 71.34 (C-2), 64.28 (C-6). ESI-HRMS *m/z* [(M+H)⁺]: calcd. for C₁₁H₁₄O₈SCl₃, 410.9470; found, 410.9470.

Methyl 4,6-O-benzylidene-1-thio-3-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (12).

Methyl 4,6-O-benzylidene-1-thio- β -D-glucopyranoside (4⁴⁸), 9.6 mg, 32 μ mol を CH₂Cl₂ (0.5 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (77 μ L, 77 μ mol) と SDIS (30.2 mg, 66.0 μ mol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 翌日, 反応液を CHCl₃ で希釈し, brine, 飽和重曹水, brine で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene-EtOAc = 50:1~30:1) で精製し, **12** (15.0 mg) を 94% の収率で得た. [α]_D -8.8 (c 0.77, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.48 (m, 2H, Ph), 7.37 (m, 3H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.86 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.15 Hz, H-3), 4.63, 4.57 (ABq, 2H, *J* = 10.95 Hz, CH₂CCl₃), 4.45 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.72 Hz, H-1), 4.42 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 5.01 Hz, *J*_{gem} = 10.65 Hz, H-6a), 3.80 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 4.64 Hz, H-6b), 3.79-3.76 (m, 2H, H-2, H-4), 3.60 (ddd, 1H, *J*_{4,5} = 9.78 Hz, H-5), 2.91 (d, 1H, *J*_{2,OH} = 2.91 Hz, OH-2), 2.27 (s, 3H, SMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₆H₁₉O₈S₂Cl₃Na, 530.9479; found, 530.9472.

Allyl 3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-4,6-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (13), allyl 3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (14), allyl 3-O-benzyl-2,6-dideoxy-6-(3-methylimidazolio)-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside trifluoromethanesulfonate (15), and allyl 3-O-benzyl-2,6-dideoxy-6-(2,3-dimethylimidazolio)-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside trifluoromethanesulfonate (16).

Method A. 化合物 (6) (125.0 mg, 274.9 μ mol) を THF (2.7 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (125 μ L, 1.58 mmol) と SMIS (563.6 mg, 1.270 mmol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し, **13**, **14**, **15** の混合物を得た. 得られた混合物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene, toluene-EtOAc = 50:1~1:1, EtOAc-MeOH = 50:1~1:1) で精製し, **13** (27.5 mg, 11%) と **14** (21.2 mg, 12%), **15** (82.9 mg, 34%) をそれぞれ得た.

Method B. 化合物 (6) (313.3 mg, 689.0 μ mol) を CH_2Cl_2 (4.7 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 2.0 M CH_2Cl_2 溶液 (2.0 mL, 4.0 mmol) と SDIS (1.447 g, 3.161 mmol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を CHCl_3 希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した後に常法により後処理を行い, シリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene, toluene-EtOAc = 50:1~1:1) で精製し, **13** (138.6 mg, 23%) と **14** (197.7 mg, 43%) をそれぞれ得た.

Method C. 化合物 (6) (99.7 mg, 219 μ mol) を CH_2Cl_2 (6 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (2.1 mL, 2.1 mmol) と SDIS (804.2 mg, 1.757 mmol) を加え, 室温で 5 日間撹拌した. 反応液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し, **13**, **14**, **16** の混合物を得た. 得られた混合物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 5:1~1:1, EtOAc-MeOH = 50:1~10:1) で精製し, **13** (55.5 mg) と **16** (121.3 mg) をそれぞれ収率 29% と 62% で得た. **13**: $[\alpha]_D +10.1$ (*c* 4.09, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.35-7.28 (m, 5H, Ar H), 7.12 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.44$ Hz, NH), 5.84 (m, 1H, CH=), 5.29 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.23 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.11 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.74$ Hz, H-1), 4.84, 4.68 (ABq, 2H, $J = 10.50$ Hz, PhCH_2 or CCl_3CH_2), 4.78-4.74 (m, 2H, H-4, 6a), 4.76 (s, 2H, PhCH_2 or CCl_3CH_2), 4.72, 4.70 (ABq, 2H, $J = 11.10$ Hz, CCl_3CH_2 or PhCH_2), 4.60 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.40$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.22$ Hz, H-6b), 4.49 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.72$ Hz, $J_{3,4} = 8.40$ Hz, H-3), 4.33 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.11 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 3.98 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 9.27$ Hz, $J_{5,6a} = 2.70$ Hz, H-5), 3.56 (dt, 1H, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 162.34 (C=O), 136.51 (C_{quat} , Ph), 132.73 (All), 128.70 (Ph), 128.40 (Ph), 128.08 (Ph), 119.00 (All), 97.56 (C-1), 92.50 (CCl_3), 92.33 (CCl_3), 91.97 (CCl_3), 80.92 (C-4), 80.37 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 79.88 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 76.11 (C-3), 75.01 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 70.89 (C-6, All), 70.85 (C-5), 58.20 (C-2). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_{12}\text{S}_2\text{Cl}_9\text{Na}$, 899.7770; found, 899.7744.

14: $[\alpha]_D -11$ (*c* 0.80, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.37-7.34 (m, 2H, Ar H), 7.32-7.30 (m, 3H, Ar H), 7.15 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.86$ Hz, NH), 5.84 (m, 1H, CH=), 5.27 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.20 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.95 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1), 4.80, 4.65 (ABq, 2H, $J = 11.40$ Hz, PhCH_2 or CCl_3CH_2), 4.75, 4.73 (ABq, 2H, $J = 10.80$ Hz, CCl_3CH_2 or PhCH_2), 4.62 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 1.92$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.74$ Hz, H-6a), 4.55 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.62$ Hz, H-6b), 4.32 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.10-4.05 (m, 2H, H-3, $1/2\text{OCH}_2$), 3.63 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 9.78$ Hz, H-5), 3.59 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8.21$ Hz, H-4), 3.51 (dt, 1H, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 162.19 (C=O), 137.60 (C_{quat} , Ph), 133.12

(All), 128.87 (Ph), 128.42 (Ph), 128.15 (Ph), 118.49 (All), 98.26 (C-1), 92.55 (CCl₃), 92.33 (CCl₃), 79.71 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 79.41 (C-3), 74.85 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 72.79 (C-5), 72.19 (C-6), 70.67 (All), 70.04 (C-4), 58.42 (C-2). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₃NO₉SCl₆Na, 687.9087; found, 687.9075.

15: [α]_D -3.91 (*c* 1.56, CH₃OH). ¹H-NMR δ_H (CD₃OD): 8.96 (s, 0.5H, imidazole), 7.67 (m, 1H, imidazole), 7.63 (m, 1H, imidazole), 7.37 (br d, 2H, *J* = 7.74 Hz, Ar H), 7.32-7.25 (m, 3H, Ar H), 5.85 (m, 1H, CH=), 5.23 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.15 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94 (s, 2H, CCl₃CH₂), 4.85, 4.82 (ABq, 2H, *J* = 10.32 Hz, PhCH₂), 4.79 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 2.82 Hz, *J*_{gem} = 14.52 Hz, H-6a), 4.75 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28 Hz, H-1), 4.56 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 8.28 Hz, H-6b), 4.24-4.21 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.19 (br t, 1H, *J* = 9.66 Hz, H-3), 4.16-4.12 (m, 2H, H-2, H-5), 4.03-4.00 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.98 (s, 3H, Me). ¹³C-NMR δ_C (CD₃OD): 164.35 (C=O), 139.06 (C_{quat}. Imidazole), 138.49 (C_{quat}. Ph), 134.81 (All), 129.50 (Ph), 129.07 (Ph), 129.01 (Ph), 124.94, 124.90, 124.81, 124.77, 1222.87, 120.75, 118.64, 117.91 (All), 101.17 (C-1), 94.17 (C=OCCl₃), 93.91 (CH₂CCL₃), 83.45 (C-4), 81.91 (CH₂CCl₃), 79.55 (C-3), 75.96 (PhCH₂), 72.33 (C-5), 71.87 (All), 58.43 (C-2), 51.10 (C-6), 36.65, 36.62. ESI-HRMS m/z [(M-TfO)⁺]: calcd. for C₂₄H₂₈N₃O₈SCl₆, 729.9693; found, 729.9720.

16: [α]_D -1.55 (*c* 4.27, MeOH). ¹H-NMR δ_H (CD₃OD): 7.44 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz, imidazole), 7.40 (d, 1H, imidazole), 7.25 (br d, 2H, *J* = 7.02 Hz, Ar H), 7.20-7.13 (m, 3H, Ar H), 5.70 (m, 1H, CH=), 5.09 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.01 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.83 (d, 2H, *J* = 0.60 Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.83 (br t, 1H, *J* = 9.18 Hz, H-4), 4.73, 4.69 (ABq, 2H, *J* = 10.41 Hz, CCl₃CH₂ or PhCH₂), 4.59 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.10 Hz, H-1), 4.53 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 2.52 Hz, *J*_{gem} = 14.94 Hz, H-6a), 4.37 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 9.42 Hz, H-6b), 4.09-3.99 (m, 3H, H-2, 3, 1/2OCH₂), 4.01 (dt, 1H, H-5), 3.87 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.74 (s, 3H, NMe), 2.55 (s, 3H, Me). ¹³C-NMR δ_C (CD₃OD): 164.36 (C=O), 147.19 (C_{quat}. Imidazole), 138.52 (C_{quat}. Ph), 134.76 (All), 129.47 (Ph), 129.10 (Ph), 129.04 (Ph), 123.77 (Imidazole), 123.15 (Imidazole), 121.78 (q, CF₃), 117.94 (All), 101.13 (C-1), 94.15 (C=OCCl₃ or CH₂CCL₃), 93.92 (C=OCCl₃ or CH₂CCL₃), 83.74 (C-4), 81.92 (CH₂CCl₃), 79.52 (C-3), 75.77 (PhCH₂), 72.78 (C-5), 71.90 (All), 58.27 (C-2), 49.89 (C-6), 35.67 (N-CH₃, Imidazole), 10.19 (C-CH₃, Imidazole). ESI-HRMS m/z [(M-TfO)⁺]: calcd. for C₂₅H₃₀N₃O₈SCl₆, 743.9850; found, 743.9832.

2,3-Di-O-benzyl-4,6-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl- β -D-glucopyranose (17), 2,3-di-O-benzyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl- β -D-glucopyranose (18), and 2,3-di-O-benzyl-6-deoxy-6-(3-methylimidazolio)-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose trifluoromethanesulfonate (19).

2,3-Di-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-β-D-glucopyranose (**7**²⁶), 195.7 mg, 315.8 μmol) を THF (8.7 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (240 μL, 3.03 mmol) と SMIS (1.124 g, 2.534 mmol) を加え, 室温で 5 日間攪拌した. 反応液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, **17**, **18**, **19** の混合物を得た. 得られた混合物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 10:1~1:2, EtOAc-MeOH = 100:1~1:1) で精製し, **17** (10.1 mg), **18** (17.3 mg), **19** (156.3 mg) をそれぞれ収率 3, 7, 47% で得た. **17**: [α]_D +17 (*c* 0.78, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.39-7.27 (m, 15H, Ar H), 5.55 (s, 1H, H-1), 5.06, 4.73 (ABq, 2H, *J* = 10.74 Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 5.00, 4.96 (ABq, 2H, *J* = 10.80 Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.72 (m, 1H, H-6a'), 4.72 (s, 2H, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.66 (s, 2H, CCl₃CH₂ or PhCH₂), 4.63 (br t, 1H, *J* = 9.30 Hz, H-4'), 4.62 (br d, 1H, *J* = 7.50 Hz, H-1'), 4.58 (s, 3H, H-5, CCl₃CH₂ or PhCH₂), 4.54 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 5.61 Hz, *J*_{gem} = 10.47 Hz, H-6b'), 4.16 (d, 1H, *J*_{5,6b} = 7.32 Hz, H-6a), 3.92 (s, 1H, H-3), 3.81 (s, 1H, H-4), 3.80-3.77 (m, 2H, H-6b,5'), 3.73 (t, 1H, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} = 9.06 Hz, H-2'), 3.68 (br t, 1H, *J* = 8.31 Hz, H-3'), 3.26 (s, 1H, H-2). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 137.55 (C_{quat}. Ph), 137.47 (C_{quat}. Ph), 137.02 (C_{quat}. Ph), 128.63 (Ph), 128.56 (Ph), 128.55 (Ph), 128.40 (Ph), 128.15 (Ph), 128.09 (Ph), 127.99 (Ph), 127.82 (Ph), 127.62 (Ph), 103.18 (C-1'), 100.64 (C-1), 92.45 (CCl₃), 92.41 (CCl₃), 81.27 (C-3'), 80.29 (C-5), 80.18 (C-2'), 80.07 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 79.88 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 77.24 (C-3), 76.60 (C-4), 75.49 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 75.21 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 74.07 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 72.46 (C-4'), 71.17 (C-6'), 71.12 (C-5'), 64.79 (C-6), 58.91 (C-2). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₇H₃₉N₃O₁₅S₂Cl₆Na, 1063.9816; found, 1063.9816.

18: [α]_D +3.38 (*c* 1.30, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.41-7.28 (m, 15H, Ar H), 5.54 (s, 1H, H-1), 5.08, 4.75 (ABq, 2H, *J* = 10.78 Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 5.00, 4.65 (ABq, 2H, *J* = 11.58 Hz, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.66 (s, 2H, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.66 (s, 2H, CCl₃CH₂ or PhCH₂), 4.61 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 1.80 Hz, *J*_{gem} = 10.92 Hz, H-6a'), 4.60 (br d, 1H, *J* = 6.48 Hz, H-5), 4.56 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.68 Hz, H-1'), 4.47 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 6.09 Hz, H-6b'), 4.14 (dd, 1H, *J*_{5,6a} < 1 Hz, *J*_{gem} = 7.26 Hz, H-6a), 3.95 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 1.44 Hz, H-3), 3.79 (br s, 1H, H-4), 3.77 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 6.12 Hz, H-6b), 3.54 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 9.02 Hz, H-2'), 3.52 (m, 1H, H-5'), 3.47 (br t, 1H, *J* = 9.23 Hz, H-4'), 3.41 (br t, 1H, *J* = 8.86 Hz, H-3'), 3.26 (br s, 1H, H-2), 2.25 (d, 1H, *J*_{4,OH} = 1.62 Hz, OH-4). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 138.13 (C_{quat}. Ph), 138.07 (C_{quat}. Ph), 137.52 (C_{quat}. Ph), 128.82 (Ph), 128.55 (Ph), 128.43 (Ph), 128.25 (Ph), 128.02 (Ph), 127.96 (Ph), 127.64 (Ph), 103.73 (C-1'), 100.63 (C-1), 92.54 (CCl₃), 83.27 (C-3'), 81.19 (C-2'), 79.63 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 77.34 (C-3), 76.58 (C-4), 75.30 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 75.04 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 74.31 (C-5), 72.82 (C-5'), 72.68 (C-6'), 72.46 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 69.02 (C-4'), 64.88 (C-6), 59.21 (C-2). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₅H₃₈N₃O₁₂SCl₃Na, 852.1134; found, 852.1115.

19: [α]_D -7.49 (*c* 7.18, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.62 (s, 1H, imidazole), 7.39-7.26 (m, 15H, Ar H), 7.05 (br t, 1H, *J* = 1.65 Hz, imidazole), 6.69 (br t, 1H, *J* = 1.53 Hz, imidazole), 5.44

(s, 1H, H-1), 5.05, 5.71 (ABq, 2H, $J = 10.86$ Hz, PhCH_2), 5.01, 4.74 (ABq, 2H, $J = 10.92$ Hz, PhCH_2), 4.81 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.98$ Hz, H-1'), 4.76, 4.59 (ABq, 2H, $J = 10.44$ Hz, PhCH_2), 4.66, 4.58 (ABq, 2H, $J = 11.22$ Hz, CCl_3CH_2), 4.63 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.40$ Hz, $J_{\text{gem}} = 14.46$ Hz, H-6a'), 4.57 (br d, 1H, $J = 4.26$ Hz, H-5), 4.47 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.54$ Hz, H-4'), 4.26 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 9.54$ Hz, H-5'), 4.04 (dd, 1H, H-6b'), 4.01 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 7.32$ Hz, H-6a), 3.83 (br d, 1H, $J = 3.78$ Hz, H-4), 3.81 (br t, 1H, $J = 9.24$ Hz, H-3'), 3.72 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.85$ Hz, H-6b), 3.69 (br t, 1H, $J = 3.87$ Hz, H-3), 3.65 (s, 3H, NMe), 3.58 (br t, 1H, $J = 8.55$ Hz, H-2'), 3.32 (br d, 1H, $J = 4.08$ Hz, H-2). ^{13}C -NMR δ_{C} (CDCl_3): 137.66 (C_{quat} , Ph), 137.56 (C_{quat} , Ph), 137.32 (C_{quat} , Ph), 137.27 (Imidazole), 128.66 (Ph), 128.61 (Ph), 128.49 (Ph), 128.47 (Ph), 128.37 (Ph), 128.11 (Ph), 128.06 (Ph), 127.97 (Ph), 127.83 (Ph), 123.60 (Imidazole), 122.60 (q, CF_3), 122.42 (Imidazole), 101.31 (C-1'), 100.98 (C-1), 92.58 (CH_2CCl_3), 81.97 (C-4'), 81.56 (C-2'), 80.34 (CH_2CCl_3), 80.14 (C-3'), 79.23 (C-3), 78.48 (C-4), 75.79 (CH_2Ph), 75.29 (C-5), 75.09 (CH_2Ph), 73.36 (CH_2Ph), 70.36 (C-5'), 65.96 (C-6), 61.85 (C-2), 50.53 (C-6'), 36.35 (CH_3 , Imidazole). ESI-HRMS m/z $[(\text{M-TfO})^+]$: calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{SCl}_3$, 894.1740; found, 894.1713.

2,3-Di-O-benzyl-6-deoxy-6-(2,3-dimethylimidazol-2-yl)-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfonyl)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose trifluoromethanesulfonate (20a), and 2,3-di-O-benzyl-6-deoxy-6-(2,3-dimethylimidazol-2-yl)-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfonyl)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- β -D-glucopyranose 2,2,2-trichloroethoxysulfonate (20b).

化合物 (7) (208.5 mg, 336.5 μmol) を CH_2Cl_2 (9.3 mL) に溶解し、1,2-dimethylimidazole の 2.0 M CH_2Cl_2 溶液 (1.60 mL, 3.20 mmol) と SDIS (1.227 g, 2.680 mmol) を加え、5 日間攪拌した。反応液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し、**20a** と **20b** の混合物を得た。得られた混合物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 10:1~1:1, EtOAc-methanol = 100:1~15:1) で精製し、**20a** (69.6 mg) と **20b** (28.8 mg) をそれぞれ収率 20% と 8% で得た。**20a**: $[\alpha]_{\text{D}} -14.4$ (c 1.01, CHCl_3). ^1H -NMR δ_{H} (CDCl_3): 7.42-7.24 (m, 15H, Ar H), 6.90 (d, 1H, $J = 2.10$ Hz, imidazole), 6.48 (d, 1H, $J = 2.10$ Hz, imidazole), 5.44 (s, 1H, H-1), 5.10, 4.70 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, PhCH_2), 5.05, 4.71 (ABq, 2H, $J = 11.01$ Hz, PhCH_2), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.92$ Hz, H-1'), 4.78, 4.62 (ABq, 2H, $J = 10.89$ Hz, PhCH_2), 4.62 (m, 1H, H-5), 4.58-4.52 (m, 3H, H-6a', CCl_3CH_2), 4.50 (br t, 1H, $J = 9.63$ Hz, H-4'), 4.20 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 9.98$ Hz, $J_{5,6a} = 1.65$ Hz, H-5'), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 0.93$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8.01$ Hz, H-6a), 3.92 (br d, 1H, $J = 2.94$ Hz, H-3), 3.86 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 14.89$ Hz, H-6b'), 3.82 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.18$ Hz, H-3'), 3.74 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.91$ Hz, H-6b), 3.71 (br t, 1H, $J = 3.54$ Hz, H-4), 3.66 (s, 3H, NMe), 3.58 (dd, 1H, H-2'), 3.33 (br d, 1H, $J = 3.66$ Hz, H-2), 2.59 (s, 3H, Me). ^{13}C -NMR δ_{C} (CDCl_3): 144.75 (C_{quat} , imidazole), 137.83 (C_{quat} , Ph), 137.66 (C_{quat} , Ph), 137.34 (C_{quat} , Ph), 129.05 (Ph), 128.62 (Ph), 128.42 (Ph), 128.24 (Ph), 128.14 (Ph), 128.03 (Ph),

127.99 (Ph), 127.88 (Ph), 127.70 (Ph), 122.68 (q, CF₃), 122.28 (imidazole), 121.71 (imidazole), 100.85 (C-1), 100.62 (C-1'), 92.39 (CCl₃), 82.27 (C-4'), 81.56 (C-2'), 80.29 (CH₂CCl₃), 80.16 (C-3'), 79.56 (C-4), 77.47 (C-3), 75.74 (CH₂Ph), 74.99 (C-5), 74.94 (CH₂Ph), 73.12 (CH₂Ph), 70.59 (C-5'), 65.94 (C-6), 61.26 (C-2), 49.17 (C-6'), 35.52 (N-CH₃, imidazole), 10.06 (C-CH₃, imidazole). ESI-HRMS *m/z* [(M-TfO)⁺]: calcd. for C₄₀H₄₅N₅O₁₁SCl₃, 908.1896; found, 908.1870.

20b: [α]_D -12.0 (*c* 1.31, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.42-7.26 (m, 15H, Ar H), 6.86 (d, 1H, *J* = 1.92 Hz, imidazole), 6.49 (d, 1H, *J* = 1.92 Hz, imidazole), 5.42 (s, 1H, H-1), 5.10, 4.68 (ABq, 2H, *J* = 10.80 Hz, PhCH₂), 5.04, 4.70 (ABq, 2H, *J* = 10.98 Hz, PhCH₂), 4.94 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.92 Hz, H-1'), 4.77, 4.65 (ABq, 2H, *J* = 10.92 Hz, PhCH₂), 4.70 (br d, 1H, *J* = 6.12 Hz, H-5), 4.57, 4.53 (ABq, 2H, *J* = 10.57 Hz, CCl₃CH₂), 4.56 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 1.20 Hz, *J*_{gem} = 14.73 Hz, H-6a'), 4.50 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 4.74 Hz, *J*_{4,5} = 9.54 Hz, H-4'), 4.50 (s, 2H, CCl₃CH₂), 4.26 (br t, 1H, *J* = 9.99 Hz, H-5'), 4.07 (d, 1H, *J*_{gem} = 7.98 Hz, H-6a), 3.98 (br d, 1H, *J* = 3.24 Hz, H-3), 3.87 (br d, 1H, *J* = 9.18 Hz, H-6b'), 3.85 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.08 Hz, H-3'), 3.80 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 6.00 Hz, H-6b), 3.70 (s, 3H, NMe), 3.69 (s, 1H, H-4), 3.58 (br t, 1H, *J* = 8.55 Hz, H-2'), 3.33 (br d, 1H, *J* = 3.84 Hz, H-2), 2.64 (s, 3H, Me). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 144.87 (C_{quat}, imidazole), 137.93 (C_{quat}, Ph), 137.66 (C_{quat}, Ph), 137.34 (C_{quat}, Ph), 128.63 (Ph), 128.61 (Ph), 128.40 (Ph), 128.11 (Ph), 128.04 (Ph), 127.86 (Ph), 127.72 (Ph), 122.35 (imidazole), 121.59 (imidazole), 100.88 (C-1), 100.43 (C-1'), 95.86 (CCl₃), 92.40 (CCl₃), 82.42 (C-4'), 81.68 (C-2'), 80.25 (CH₂CCl₃), 80.16 (C-3'), 79.59 (C-4), 77.78 (CH₂CCl₃), 77.41 (C-3), 75.73 (CH₂Ph), 75.06 (C-5), 74.89 (CH₂Ph), 73.15 (CH₂Ph), 70.43 (C-5'), 66.22 (C-6), 61.66 (C-2), 49.30 (C-6'), 35.60 (N-CH₃, imidazole), 10.08 (C-CH₃, imidazole). ESI-HRMS *m/z* [(M-TCEOSO₃)⁺]: calcd. for C₄₀H₄₅N₅O₁₁SCl₃, 908.1896; found, 908.1881.

4-Methoxyphenyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (21).

Method A. *4-Methoxyphenyl 4,6-O-benzylidene-β-D-glucopyranoside* (**5**⁴⁹), 5.02 g, 13.4 mmol) を THF (130 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (5.5 mL, 69 mmol) と SMIS (23.8 g, 53.6 mmol) を加え, 室温で攪拌した. 1 日後に *N*-methylimidazole (2.8 mL, 35 mmol) と SMIS (11.9 g, 26.8 mmol) を追加し, さらに室温で 5 日攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, 常法による後処理を行い, *n*-hexane 中で結晶化させ, **21** (12.9 g) を白色結晶として定量的に得た.

Method B. 化合物 (**5**) (3.03 g, 8.10 mmol) を THF (80 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (3.34 mL, 42.1 mmol) と SMIS (14.4 g, 32.4 mmol) を加え, 50 °C で攪拌した. 1 日後に *N*-methylimidazole (2.51 mL, 31.6 mmol) と SMIS (10.8 g, 24.3 mmol) を追加し, さらに室温で 1 日攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, 常法による後処理を行い, シリカゲルカ

ラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:8, EtOAc-MeOH = 100:1)で精製し, **21** (6.00 g)を93%の収率で白色結晶として得た. 化合物 (**21**)の物性はTaylor らの報告⁴²⁾と一致した.

1,6-Anhydro-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (**22**),
1,6-anhydro-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (**23**),
1,6-anhydro-2,4-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (**24**),
1,6-anhydro-2,3,4-tris-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (**25**), and
1,6:3,4-dianhydro-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-galactopyranose (**26**).

Method A. *1,6-anhydro- β -D-glucopyranose* (**8**, 305.6 mg, 1.885 mmol) を THF (5 mL)に溶解し, *N*-methylimidazole (225 μ L, 2.82 mmol)と SMIS (1.25 g, 2.82 mmol)を加え, 室温で9.5時間攪拌した. 反応液に適量の水を加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 5:1~1:1)で精製し, **22** (123.7 mg), **23** (97.7 mg), **24** (331.4 mg)をそれぞれ白色針状結晶として収率17%, 14%, 30%で得た.

Method B. 化合物 (**8**) (86.1 mg, 531 μ mol) を CH_2Cl_2 (3 mL)に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (1.1 mL, 1.1 mmol)と SDIS (489 mg, 1.10 mmol)を加え, 終夜攪拌した. 反応液を CHCl_3 で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した. 常法により後処理を行い, ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し, **25** (105.5 mg)を収率25%で得るとともに, **24** と **26** の混合物を得た. 混合物 (**24**, **26**)をシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene, toluene-EtOAc = 20:1~4:1)で精製し, **24** (48.7 mg)と **26** (12.7 mg)をそれぞれ収率16%と7%で得た.

Method C. 化合物 (**8**) (110.4 mg, 680.9 μ mol) を THF (3.8 mL)に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M THF 溶液 (1.4 mL, 1.4 mmol)と SDIS (630.9 mg, 1.379 mmol)を加え, 終夜攪拌した. 反応液を CHCl_3 で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した. 常法により後処理を行い, ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し, 得られた **22**~**25** の混合物をシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene, toluene-EtOAc = 20:1~1:6)で精製し, **22** (43.4 mg), **23** (58.4 mg), **24** (58.5 mg), **25** (39.1 mg)をそれぞれ収率17, 23, 15, 7%で得た. **22**: M.p. (decomp.) 111.5 $^{\circ}\text{C}$ (from EtOH- H_2O), $[\alpha]_{\text{D}} -12.7$ (*c* 1.49, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CD_3OD): 5.48 (s, 1H, H-1), 4.91, 4.89 (ABq, 2H, *J* = 11.10 Hz, CCl_3CH_2), 4.44 (br d, 1H, *J* = 5.58 Hz, H-5), 4.26 (m, 1H, H-2), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 0.60 Hz, J_{gem} = 7.20 Hz, H-6a), 3.77 (m, 1H, H-3), 3.59 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 5.70 Hz, H-6b), 3.46 (br s, 1H, H-4). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CD_3OD): 100.26 (C-1), 94.19 (CCl_3), 83.36 (C-2), 81.02 (CH_2CCl_3), 78.22 (C-5), 72.33 (C-4), 72.03 (C-3), 66.86 (C-6). ESI-HRMS *m/z* $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_8\text{SCl}_3\text{Na}$, 394.9132; found, 394.9123.

23: M.p. (decomp.) 124.1 $^{\circ}\text{C}$ (from EtOH- H_2O), $[\alpha]_{\text{D}} -38.5$ (*c* 3.94, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H}

(CD₃OD): 5.36 (s, 1H, H-1), 5.06, 5.04 (ABq, 2H, $J = 11.14$ Hz, CCl₃CH₂), 4.85 (br d, 1H, $J = 5.76$ Hz, H-5), 4.59 (br s, 1H, H-4), 4.15 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 7.74$ Hz, H-6a), 3.88 (br d, 1H, $J = 1.26$ Hz, H-3), 3.75 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.97$ Hz, H-6b), 3.45 (br s, 1H, H-2). ¹³C-NMR δ_{C} (CD₃OD): 104.06 (C-1), 94.23 (CCl₃), 85.63 (C-4), 81.02 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 75.23 (C-5), 72.21 (C-2), 72.06 (C-3), 66.33 (C-6). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₈H₁₁O₈SCl₃Na, 394.9132; found, 394.9126.

24: [α]_D -29.1 (c 2.86, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 5.73 (s, 1H, H-1), 4.95 (br d, 1H, $J = 4.86$ Hz, H-5), 4.83 (s, 2H, CCl₃CH₂), 4.80 (d, 2H, $J = 1.02$ Hz, CCl₃CH₂), 4.65 (m, 1H, H-4), 4.53 (m, 1H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-3), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 0.48$ Hz, $J_{\text{gem}} = 8.07$ Hz, H-6a), 3.85 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.55$ Hz, H-6b), 3.20 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}} = 6.00$ Hz, OH-3). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 99.05 (C-1), 92.30 (CCl₃), 92.24 (CCl₃), 81.99 (C-4), 80.18 (C-2), 80.09 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 80.06 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 73.88 (C-5), 68.85 (C-3), 65.93 (C-6). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₀H₁₂O₁₁S₂Cl₆Na, 606.7815; found, 606.7807.

25: [α]_D -6.03 (c 1.21, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 5.79 (s, 1H, H-1), 5.13 (m, 1H, H-3), 5.04 (br d, 1H, $J = 5.64$ Hz, H-5), 4.88 (br s, 1H, H-4), 4.86 (d, 2H, $J = 1.32$ Hz, CCl₃CH₂), 4.85 (d, 2H, $J = 0.72$ Hz, CCl₃CH₂), 4.84 (s, 2H, CCl₃CH₂), 4.76 (s, 1H, H-2), 4.18 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 8.52$ Hz, H-6a), 3.94 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.64$ Hz, H-6b). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 98.05 (C-1), 92.12 (CCl₃), 92.09 (CCl₃), 91.99 (CCl₃), 80.66 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 80.46 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 77.10 (C-4), 76.60 (C-3), 74.81 (C-2), 73.04 (C-5), 65.20 (C-6). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₂H₁₃O₁₄S₃Cl₉Na, 818.6497; found, 818.6489.

26: M.p. 129.4 °C (from EtOH), [α]_D -34 (c 0.21, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 5.48 (br s, 1H, H-1), 4.91 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 4.83$ Hz, H-5), 4.80, 4.78 (ABq, 2H, $J = 10.83$ Hz, CCl₃CH₂), 4.72 (s, 1H, H-2), 4.02 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 6.72$ Hz, H-6a), 3.71 (br t, 1H, $J = 4.41$ Hz, H-4), 3.58 (dd, 1H, H-6b), 3.41 (dd, 1H, $J_{1,3} = 1.62$ Hz, $J_{3,4} = 3.84$ Hz, H-3). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 97.32 (C-1), 92.31 (CCl₃), 79.98 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCl}_3}$), 75.63 (C-2), 71.77 (C-5), 64.94 (C-6), 52.93 (C-4), 47.16 (C-6). ESI-HRMS m/z [(M+H)⁺]: calcd. for C₈H₁₀O₇SCl₃, 354.9207; found, 354.9223.

【第二章】

4-Methoxyphenyl 2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (**26**).

Method A. 化合物 (**21**) (1.00 g, 1.25 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) と MeOH (10 mL) に溶解し, CSA (176.0 mg, 758.0 μ mol) を加え室温で 11 日間攪拌した. 溶液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) により精製し, **26** (788.3 mg) の白色結晶を収率 89% で得た.

Method B. 化合物 (**5**) (12.03 g, 32.13 mmol) を THF (310 mL) に溶解し, *N*-methylimidazole (16.6 mL, 209 mmol) と SMIS (71.33 g, 160.7 mmol) を加え, 50 °C で終夜

攪拌した. *N*-methylimidazole (3.3 mL, 42 mmol)と SMIS (14.35 g, 32.13 mmol) を追加し, さらに 50 °C で 3 日攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, 1 M HCl, brine, 飽和重曹水で洗浄し, 常法による後処理を行った. 得られた残渣を CH₂Cl₂ (190 mL)と MeOH (190 mL) に溶解し, CSA (3.65 g, 16.1 mmol)を加え 40 °C で 3 日間攪拌した. 溶液を CHCl₃ で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した. 常法による後処理を行って得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 10:1~1:1)で精製し, **26** (48.7 mg)を白色結晶として収率 76%で得た.

Method C. 化合物 (**29**) (51.0 g, 63.8 μmol) を CCl₄ (1.9 mL)と H₂O (0.1 mL)に溶解し, *N*-bromosuccinimide (15.9 mg, 89.3 μmol)と CaCO₃ (28.1 mg, 281 μmol)を加え, アルゴン雰囲気下で紫外線を 2 回 (各 10 分間)照射した. *N*-bromosuccinimide (16.3 mg, 91.6 μmol) を追加し, さらに紫外線を 10 分間照射した. 溶液を CHCl₃ で抽出し, 常法により後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc=30:1~1:1)で精製し, **26** (24.7 mg)を収率 55%で得た. 化合物 (**26**)の物性は Taylor らの報告⁴²⁾と一致した.

4-Methoxyphenyl 4,6-O-propenylidene-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (28).

化合物 (**26**) (10.0 g, 14.1 mmol) を DMF (42.5 mL)に溶解し, TsOH·H₂O (1.34 g, 7.05 mmol)を加え, 室温で 2 日間攪拌した. 反応液に brine を加え, EtOAc で抽出し, 常法による後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 8:1~4:1)で精製し, **28** (1.82 g)を収率 17%で得, 未反応の **26** (5.50 g)を 55%回収した. $[\alpha]_D -42.7$ (c 1.34, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.06-7.03 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.85-6.83 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.68 (m, 1H, CH=), 5.57 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.42 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.08 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.26 Hz, H-1), 5.04 (m, 1H, CHO₂), 4.97-4.90 (m, 2H, H-2, H-3), 4.88 (ABq, 2H, *J* = 11.10 Hz, CH₂CCl₃), 4.85 (ABq, 2H, *J* = 11.10 Hz, CH₂CCl₃), 4.82 (s, 2H, CH₂CCl₃), 4.34 (dd, 1H, *J*_{gem} = 10.77 Hz, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} = 5.04 Hz, H-6a), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.78 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 10.32 Hz, H-4), 3.71 (t, 1H, H-6b), 3.52 (dt, 1H, H-5). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₂NO₁₃S₂Cl₆Na, 768.8496; found, 768.8493.

3-O-Allyl-1,6-anhydro-2-deoxy-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranose (29).

Method A. 化合物 (**42**) (50.5 mg, 115 μmol) を THF (3.9 mL)と H₂O (450 μL)に溶解し, PPh₃ (60.3 mg, 230 μmol)と Silica Gel 60 (57.9 mg)を加え室温で 12 時間攪拌したのち, H₂O(2.1 mL)を加え 40 °C でさらに 37 時間攪拌した. 懸濁液を減圧濃縮し, 濃縮残渣を CH₂Cl₂ (1.5 mL)に溶解させ, 0 °C に冷却したのち, Et₃N (96 μL, 0.69 mmol)と TCACl (52 μL, 0.46 mmol)を加えて 40 分間反応させ, 懸濁液を CHCl₃ と brine で希釈し, ろ過した. ろ液を常法に従って CHCl₃ 抽出し, 後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60,

toluene-EtOAc = 50:1~30:1) で精製し, **29** (24.0 mg) を 2 工程 37% の収率で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた.

Method B. 化合物 (**42**) (18.7 g, 42.7 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液に $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (19.3 g, 85.4 mmol) を加え, 室温で 2 時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した. 濃縮残渣を CH_2Cl_2 (76 mL) に溶解させ, 0 °C に冷却したのち, Et_3N (30 mL, 0.21 mol) と TCACl (19.1 mL, 171 mmol) を数回に分けて交互に加え, Et_3N を 1 時間後に 6.0 mL, さらに 30 分後に 9.0 mL 加えたのち 30 分間反応させ, 過剰の 1 M HCl を加えて反応を停止し, CHCl_3 抽出し, 常法に従って後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:2) で精製し, **29** (12.2 g) を 2 工程 50% の収率で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 6.98 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 9.12$ Hz, NH-2), 5.88 (m, 1H, CH=), 5.53 (br s, 1H, H-1), 5.35 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.27 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.88 (br d, 1H, $J = 5.76$ Hz, H-5), 4.77, 4.75 (ABq, 2H, $J = 10.86$ Hz, CH_2CCl_3), 4.73 (br s, 1H, H-4), 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 0.52$ Hz, $J_{\text{gem}} = 7.89$ Hz, H-6a), 4.27 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.14 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.09 (dd, 1H, $J_{2,3} = 0.93$ Hz, H-2), 3.89 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.00$ Hz, H-6b), 3.68 (m, 1H, H-3).

1,6-Di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (**30**).

化合物 (**10**) (102.7 mg, 210.1 μmol) を無水酢酸 (2.3 mL) と酢酸 (111 μL) に溶解し, 0 °C でトリフルオロ酢酸 (311 μL) を加え, 室温で 3 日間攪拌した. 反応液に適量の氷を加え, 溶液を減圧濃縮した. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:1) で精製し, **30** (106.3 mg) を, アノマー異性体の混合物 ($\alpha/\beta=3:1$) として 86% の収率で得た. $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.47-7.31 (m, 6.5H, Ar H), 6.27 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.66$ Hz, H-1 α), 5.50 (d, 0.3H, $J_{1,2} = 8.16$ Hz, H-1 β), 4.94, 4.87 (ABq, 2H, $J = 10.14$ Hz, $\text{PhCH}_2\alpha$ or $\text{CCl}_3\text{CH}_2\alpha$), 4.92 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9.36$ Hz, $J_{4,5} = 9.90$ Hz, H-4 α), 4.89-4.84 (m, 0.9H, H-4 β , $\text{PhCH}_2\beta$ or $\text{CCl}_3\text{CH}_2\beta$), 4.73, 4.71 (ABq, 2H, $J = 10.09$ Hz, $\text{PhCH}_2\alpha$ or $\text{CCl}_3\text{CH}_2\alpha$), 4.71 (d, 0.6H, $J = 0.78$ Hz, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\beta$ or $\text{PhCH}_2\beta$), 4.40 (dd, 0.3H, $J_{5,6a} = 2.10$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.69$ Hz, H-6a β), 4.37 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.25$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.66$ Hz, H-6a α), 4.31 (d, 1H, $J_{5,6b} = 3.78$ Hz, H-6b α), 4.29 (dd, 0.3H, $J_{5,6b} = 4.32$ Hz, H-6b β), 4.11 (m, 1H, H-5 α), 4.0 (br t, 1H, $J = 9.63$ Hz, H-3 α), 3.83 (ddd, 0.3H, $J_{4,5} = 9.90$ Hz, H-5 β), 3.71 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.08$ Hz, H-2 α), 3.65 (br t, 0.3H, $J = 9.06$ Hz, H-2 β), 3.63 (br t, 0.3H, $J = 9.30$ Hz, H-3 β), 2.20 (s, 3H, $\text{COCH}_3\alpha$), 2.09 (s, 3H, $\text{COCH}_3\alpha$), 2.09 (s, 0.3H, $\text{COCH}_3\beta$), 2.09 (s, 0.3H, $\text{COCH}_3\beta$). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 170.41 (C=O), 168.70 (C=O), 168.41 (C=O), 136.54 (C_{quat} . Ph), 136.46 (C_{quat} . Ph), 128.62 (Ph), 128.45 (Ph), 128.42 (Ph), 128.39 (Ph), 128.25 (Ph), 92.50 (C-1 β), 92.48 (CCl_3), 89.71 (C-1 α), 80.92 (C-4 α), 80.48 (C-4 β), 80.26 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 80.23 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 79.60 (C-3 β), 77.41 (C-3 α), 75.71 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 75.67 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 72.13 (C-5 β), 69.41

(C-5 α), 64.82 (C-2 β), 62.64 (C-2 α), 61.69 (C-6 β), 61.65 (C-6 α), 21.07 (CH₃), 20.87 (CH₃), 20.67 (CH₃), 20.64 (CH₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₉H₂₂N₃O₁₀SCl₃Na, 611.9984; found, 611.9969.

6-O-Acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-D-glucopyranose (32).

化合物 (30) (106.3 mg, 179.9 μ mol)の DMF (1 mL) 溶液に, 50 °C で H₂NNH₂·AcOH (24.9 mg, 269.9 μ mol)を加え, 室温で 1 時間攪拌した. 常法により EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~1:2)で精製し, 32 (60.1 mg)を 61%の収率で得た. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.47-7.30 (m, 7.5H, Ar H), 5.36 (br t, 1H, J = 3.60 Hz, H-1 α), 4.93, 4.85 (ABq, 2H, J = 10.20 Hz, PhCH₂ α or CCl₃CH₂ α), 4.91-4.85 (m, 1.5H, J = 9.66 Hz, H-4 α , PhCH₂ β or CCl₃CH₂ β), 4.81 (br t, 0.5H, J = 9.45 Hz, H-4 β), 4.72 (s, 2H, CCl₃CH₂ α or PhCH₂ α), 4.69 (d, 1H, J = 1.26 Hz, CCl₃CH₂ β or PhCH₂ β), 4.69 (dd, 0.5H, $J_{1,2}$ = 7.92 Hz, $J_{1,OH}$ = 5.46 Hz, H-1 β), 4.47 (dd, 0.5H, $J_{5,6a}$ = 2.28 Hz, J_{gem} = 12.48 Hz, H-6a β), 4.43 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 3.12 Hz, J_{gem} = 13.68 Hz, H-6a α), 4.33-4.29 (m, 2H, H-5 α , 6b α), 4.27 (dd, 0.5H, $J_{5,6b}$ = 4.59 Hz, H-6b β), 4.10 (br t, 1H, J = 9.82 Hz, H-3 α), 3.73 (ddd, 0.5H, $J_{4,5}$ = 9.86 Hz, H-5 β), 3.57-3.54 (m, 1H, H-3 β , OH-1 β), 3.52 (ddd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.38 Hz, $J_{2,3}$ = 10.08 Hz, $J_{2,OH}$ = 0.96 Hz, H-2 α), 3.48 (dd, 0.5H, $J_{1,2}$ = 7.92 Hz, $J_{2,3}$ = 9.84 Hz, H-2 β), 3.14 (dd, 1H, $J_{1,OH}$ = 3.75 Hz, OH-1 α), 2.11 (s, 1.5H, COCH₃ β), 2.10 (s, 3H, COCH₃ α). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 170.92 (C=O), 136.64 (C_{quat} Ph), 128.62 (Ph), 128.59 (Ph), 128.46 (Ph), 128.39 (Ph), 128.35 (Ph), 128.31 (Ph), 96.30 (C-1 β), 92.54 (CCl₃), 92.51 (CCl₃), 91.70 (C-1 α), 81.70 (C-4 α), 80.96 (C-4 β), 80.32 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 80.21 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 79.42 (C-3 β), 76.91 (C-3 α), 75.48 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 71.41 (C-5 β), 67.24 (C-5 α), 67.13 (C-2 β), 63.74 (C-2 α), 62.10 (C-6 β), 62.04 (C-6 α), 20.76 (CH₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₇H₂₀N₃O₉SCl₃Na, 569.9878; found, 569.9864.

6-O-Acetyl-3-O-allyl-2-deoxy-O-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-D-glucopyranose (33).

化合物 (29) (154.2 g, 276.3 μ mol)を Ac₂O (15 mL)と AcOH (0.7 mL)に溶解し, トリフルオロ酢酸 (4.3 mL)を加え, 40 °C で終夜攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 濃縮残渣を toluene で共沸し, 31 の粗生成物 (181.5 mg)を定量的に得た. 得られた 31 の粗生成物の DMF (1.8 mL) 溶液に, 0 °C で H₂NNH₂·AcOH (48.5 mg, 527 μ mol)を加え, 室温まで連続的に温度を上昇させながら 6 時間攪拌した. 反応液を brine で希釈したのち, 常法により EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 30:1~1:1)で精製し, 33 (69.6 g)を 41%の収率で得, これ以上精製することなく次の反応へ進めた.

6-O-Acetyl-3-O-allyl-2-deoxy-O-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α and β -D-glucopyranosyltrichloroacetimidate (**58**).

得られた **33** の一部 (69.6 mg, 113 μ mol) を CH_2Cl_2 (0.6 mL) と CCl_3CN (1.3 mL) に溶解し, -40°C で 1 M DBU の CH_2Cl_2 溶液 (22 μ L) を加え 1.5 時間攪拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 1:0~5:1) で精製し, **58** (74.8 mg) をアノマー異性体の混合物 ($\alpha:\beta$ = 6:1) として収率 87% で得た. $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 8.87 (s, 1H, =NH), 6.79 (m, 1H, NHTCA), 3.69 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.24 Hz, H-1), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.36-5.28 (m, 2H, CH_2 =), 4.96 (t, 1H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.60 Hz, H-4), 4.84 (s, 2H, CH_2CCl_3), 4.49-4.30 (m, 4H, H-2, H-6a, H-6b, 1/2 OCH_2), 4.18 (m, 2, H-5, 1/2 OCH_2), 3.98 (br t, 1H, J = 9.90 Hz, H-3), 2.11 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{SCl}_9\text{Na}$, 784.7790; found, 784.7791.

Methyl {4-methoxyphenyl 2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}uronate (**34**).

Method A: 化合物 (**26**) (180.8 mg, 254.9 μ mol) を EtOAc (5.5 mL) と H_2O (4.8 mL) に溶解し, 1 M NaBr (176 μ L), 1 M Bu_4NBr (265 μ L), TEMPO (23.9 mg, 153 μ mol), 飽和重曹水 (0.7 mL) を加え, 攪拌しつつ 4% NaOCl (1.08 mL) を 0°C で滴下した. 反応液を室温に戻し, pH=6 になるまで 1 M HCl (約 0.6 mL) を加え, *tert*-BuOH (3.4 mL), 2-methyl-2-butene (1.4 mL), H_2O (3.8 mL), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (347.5 mg), NaClO_2 (347.8 mg) を加え, 2 時間攪拌した. pH=3 になるまで飽和 NaH_2PO_4 水溶液 (15 mL) を加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を MeOH (0.5 mL) と toluene (1.5 mL) に溶解し, TMSCHN₂ の 2 M Et_2O 溶液 (148 μ L) を加え, 溶液を減圧濃縮した. 残渣はシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 50:1~4:1) で精製し, **34** (157.2 mg) を全行程 85% の収率で得た.

Method B: 化合物 (**26**) (8.57 g, 12.1 mmol) を CH_2Cl_2 (180 mL) と H_2O (90 mL) に溶解し, TEMPO (378 mg, 2.42 mmol) と BAIB (9.76 g, 30.3 mmol) を加え, 1.5 時間攪拌した. BAIB (1.95 g, 6.05 mmol) を追加し, さらに 1.5 時間攪拌した. 反応液に 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を 380 mL 加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を toluene (570 mL) と MeOH (190 mL) に溶解し, 0°C で TMSCHN₂ の 2 M Et_2O 溶液 (18 mL) を加えたのち, 室温で 30 分間攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 1:0~1:2) で精製して, **34** (7.82 g) を全行程 82% の収率で得た. $[\alpha]_{\text{D}} -4.8$ (c 0.50, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.07 (m, 2H, PhOMe), 6.85 (m, 2H, PhOMe), 5.09 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 6.54 Hz, H-1), 4.94-4.83 (m, 4H, H-2, H-3, CH_2CCl_3), 4.27 (m, 1H, H-4), 4.12 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 7.14 Hz, H-5), 3.85 (s, 3H, PhOMe), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.68 (br s, 1H, OH-4). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}_2\text{Cl}_3\text{Na}$, 530.9479; found, 530.9472.

4,6-O-Benzylidene-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (35).

化合物 (21) (200.3 mg, 251.2 μ mol)を CH₃CN (17 mL) と水 (2.5 mL)に溶解し, CAN (1.10 g, 2.01 mmol)を加えて 3.5 時間室温で攪拌した. 反応液を CHCl₃ で抽出し, brine で有機層を洗浄した. 常法による後処理を行い, 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 30:1~6:1)で精製し, **35** (120.8 mg)を 70%の収率で得た. ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.48 (m, 2H, Ph), 7.37 (m, 3H, Ph), 5.78 (br t, 1H, $J = 3.69$ Hz, H-1), 5.56 (s, 1H, PhCH), t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.66$ Hz, H-3), 4.92, 4.89 (ABq, 2H, $J = 10.92$ Hz, CH₂CCl₃), 4.71 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.48$ Hz, H-2), 4.35, 4.45 (ABq, 2H, $J = 11.10$ Hz, CH₂CCl₃), 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.98$, $J_{\text{gem}} = 10.56$ Hz, H-6a), 4.25 (m, 1H, H-5), 3.81 (br t, 1H, $J = 9.42$ Hz, H-4), 3.78 (t, 1H, $J_{5,6b} = J_{\text{gem}} = 10.56$ Hz, H-6b), 3.55 (d, 1H, $J_{1,\text{OH}} = 3.72$ Hz, OH-1). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₇H₁₈O₁₂S₂Cl₆Na, 712.8234; found, 712.8222.

4-Methoxyphenyl 6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (36).

化合物 (21) (1.01 g, 1.26 mmol)を THF (18 mL) に溶解し, BH₃·NMe₃ (735 mg, 10.1 mmol) と AlCl₃ (2.02 g, 15.1 mmol), H₂O (91 μ L, 5.0 mmol) を加え, 室温で終夜攪拌した. 反応を 1 M HCl (4.8 mL)で停止し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 1:0~4:1)で精製し, **36** (581 mg)を 58%の収率で得た. また, 未反応の **21** (185 mg)を 22%回収した. 化合物 (**36**)の物性は Taylor らの報告⁴²⁾と一致した.

4-Methoxyphenyl 6-O-allyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (37).

化合物 (27) (0.20 g, 268 μ mol)を THF (3.0 mL) に溶解し, BH₃·NMe₃ (0.18 g, 2.04 mmol) と AlCl₃ (0.55 g, 4.82 mmol)の Et₂O (2.0 mL)溶液, H₂O (29 μ L, 1.6 mmol) を加え, 室温で終夜攪拌した. 反応を 1 M HCl で停止し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1)で精製し, **37** (64.6 mg)を 32%の収率で得た. また, 未反応の **27** (84.1 mg)を 42%回収した. $[\alpha]_{\text{D}} -45$ (c 0.99, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.03 (m, 2H, PhOMe), 6.84 (m, 2H, PhOMe), 4.89-4.84 (m, 4H, H-2, H-3, CH₂CCl₃), 4.11-4.02 (m, 3H, H-4, OCH₂), 5.88 (m, 1H, CH=), 5.27 (m, 2H, CH₂=), 5.01 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.50$ Hz, H-1), 4.95, 4.91 (ABq, 2H, $J = 10.92$ Hz, CH₂CCl₃), 3.84 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.53$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.23$ Hz, H-6a), 3.78 (m, 3H, PhOMe), 3.75 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.19$ Hz, H-6b), 3.63 (m, 1H, H-5), 3.57 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}} = 2.94$ Hz, OH-4). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₄O₁₃S₂Cl₆Na, 770.8652; found, 770.8621.

3-O-Allyl-1,6-anhydro-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-mannopyranose (38).

化合物 (11) (93.7 mg, 228 μ mol)を THF (1.7 mL)に溶解し, BH₃·NMe₃ (134 mg, 1.82 mmol), AlCl₃ (364 mg, 2.74 mmol)と H₂O (16.5 μ L, 912 mmol)を加え, 室温で 7 時間攪拌し

た. $\text{BH}_3 \cdot \text{NMe}_3$ (131 mg, 1.79 mmol), AlCl_3 (361 mg, 2.71 mmol) と H_2O (16.5 μL , 912 mmol) を追加し, さらに終夜攪拌した. 反応を 1 M HCl (2 mL) で停止し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 得られた残渣をゲルろ過カラムカラムとシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 30:1~4:1) で精製し, **38** (22.7 mg) を 24% の収率で得た. また, 未反応の **11** (45.0 mg) を 48% 回収した. $[\alpha]_{\text{D}} -37.8$ (c 8.24, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 5.89 (m, 1H, CH=), 5.40 (s, 1H, H-1), 5.37-5.28 (m, 2H, $\text{CH}_2=$), 4.82 (s, 1H, H-4), 4.80 (s, 2H, CCl_3CH_2), 4.78 (d, 1H, $J_{5,6b} = 5.88$ Hz, H-5), 4.24 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.18 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 7.74$ Hz, H-6a), 4.11 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 3.93 (d, 1H, $J_{2,3} = 5.76$ Hz, H-3), 3.81 (br t, 1H, $J = 6.87$ Hz, H-6b), 3.70 (br s, 1H, H-2), 2.93 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}} = 8.54$ Hz, OH-2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 132.83 (All), 119.26 (All), 101.82 (C-1), 92.40 (CCl_3), 80.84 (C-4), 79.97 (CH_2CCl_3), 74.77 (C-3), 72.98 (All), 72.96 (C-5), 65.64 (C-2), 64.58 (C-6). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{SCl}_3\text{Na}$, 434.9445; found, 434.9444.

1,6-Di-O-acetyl-3-O-benzyl-2-deoxy-2-tetrachlorophthalimido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α and β -D-glucopyranose (41).

化合物 (**21**) (1.30 g, 2.65 mmol) を THF (126 mL) と水 (14 mL) に溶解し, PPh_3 (1.18 g, 4.51 mmol) と Silica Gel 60 (1.59 g) を加え室温で 4 時間攪拌した. PPh_3 (209.8 mg, 799.9 μmol) を追加し, 3 時間後に溶液を減圧濃縮し, 濃縮残渣を CH_2Cl_2 (8 mL) に溶解し, tetrachlorophthaloyl anhydride (1.52 g, 5.31 mmol) と Et_3N (736 μL , 5.31 mmol) を加え一晩攪拌した. Tetrachlorophthaloyl anhydride (759 mg, 2.65 mmol) と Et_3N (368 μL , 2.65 mmol) を追加し, 4 時間後に反応液を濃縮し, 残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し, *1,6-anhydro-3-O-benzyl-2-deoxy-2-amino-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (40)* の粗生成物 (1.13 g) を得た. これを Ac_2O (113 mL) と AcOH (5.6 mL) に溶解し, 0 $^\circ\text{C}$ でトリフルオロ酢酸 (31.5 mL) を加え, 室温で 3 日間攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し, **41** (455.3 mg) をアノマー異性体の混合物として 3 工程収率 31% で得た. 以下に単離した **41 β** の物性を記す. $[\alpha]_{\text{D}} +70.4$ (c 1.72, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3)*: 7.05 (br d, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ph), 6.92 (m, 2H, Ph), 6.65 (m, 1H, Ph), 6.19 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1), 5.06, 4.26 (ABq, 2H, $J = 13.3$ Hz, PhCH_2 or CH_2CCl_3), 4.96 (br t, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-4), 4.86 (s, 2H, PhCH_2 or CH_2CCl_3), 4.58 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.3$ Hz, $J_{3,4} = 8.8$ Hz, H-3), 4.46 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.0$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz, H-6a), 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.3$ Hz, H-6b), 4.32 (br t, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-2), 4.00 (m, 1H, H-5), 2.15 (s, 3H, COMe), 1.97 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_{12}\text{SCl}_7\text{Na}$, 853.8545; found, 853.8545.

3-O-Allyl-1,6-anhydro-2-azido-2-deoxy-4-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (42).

Method A. 化合物 (**38**) (205.2 mg, 496.1 μ mol)の CH_2Cl_2 (3 mL)溶液を -20°C に冷却し, pyridine (120 μ L, 149 mmol)と Tf_2O (126 μ L, 744 μ mol)を加え 1.5 時間攪拌した. 反応液に適量の飽和重曹水と氷を加え反応を停止し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行い, **52** の粗生成物 (295.5 mg)を得た. これを DMF (2.6 mL)に溶解し, MS4A (590 mg)を加え 10 分間攪拌したのち, NaN_3 (94.7 mg, 1.49 mmol)を加え 1.5 時間反応させた. 懸濁液をセライトろ過し, EtOAc で抽出し, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 50:1~10:1)で精製し, **42** (195.1 mg)を 90%の収率で得た.

Method B. 化合物 (**53**) (77.9 mg, 125 μ mol)の DMF (1 mL)溶液に MS4A (590 mg)を加え 25 分間攪拌したのち, NaN_3 (24.2 mg, 372 μ mol)を加え 5 日間反応させた. Method A と同様の後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~3:1)で精製し, **42** (39.4 mg)を 72%の収率で得た. $[\alpha]_{\text{D}}^{+12}$ (c 0.54, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 5.88 (m, 1H, CH=), 5.56 (s, 1H, H-1), 5.36-5.28 (m, 2H, CH_2 =), 4.90 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 1.20$ Hz, $J_{5,6b} = 5.91$ Hz, H-5), 4.84 (s, 2H, CCl_3CH_2), 4.64 (m, 1H, H-4), 4.17-4.14 (m, 3H, H-6a, OCH_2), 3.83 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 7.83$ Hz, H-6b), 3.79 (m, 1H, H-3), 3.32 (s, 1H, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 132.86 (All), 119.17 (All), 100.61 (C-1), 92.39 (CCl_3), 80.43 (C-4), 80.02 (CH_2CCl_3), 75.48 (C-3), 73.44 (C-5), 72.04 (All), 65.09 (C-6), 59.58 (C-2). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{SCl}_3\text{Na}$, 459.9510; found, 459.9504.

*4-Methoxyphenyl (3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (**44**), and 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranoside (**62**).*

*3,4,6-Tri-O-acetyl-1-bromo-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranose (**61**)*⁵⁹⁾, 571.2 mg, 714.6 μ mol)の CH_2Cl_2 (6.8 mL)溶液に MS4A (59.8 mg)と AgOTf (724.3 mg, 2.819 mmol), collidine (240 μ L, 1.82 mmol)を加え, 1 時間攪拌した. この懸濁液に -40°C で **61** (205.8 mg, 423.2 μ mol)の CH_2Cl_2 (4.8 mL)溶液を滴下し, 1 時間攪拌したのち, 3 時間かけて -40°C から室温まで連続的に温度を上昇させた. 反応液に飽和重曹水と brine を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~2:1)で精製し, **44** (85.6 mg)と **62** (64.6 mg)をそれぞれ収率 17%と 18%で得た. 化合物 (**44**)はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. **44**: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.37-7.30 (m, 5H, Ar H), 7.01 (m, 2H, 1/2 PhOMe), 6.81 (m, 2H, 1/2 PhOMe), 5.65 (dt, 1H, $J_{2,3} = 10.62$ Hz, $J_{3,4} = 8.94$ Hz, H-3'), 5.49 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 5.15 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.00$ Hz, H-4'), 5.05 (m, 1H, H-2), 4.97, 4.95 (ABq, 2H, $J = 11.33$ Hz, PhCH_2 or CH_2CCl_3), 4.91 (m, 1H, H-3), 4.90 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.44$ Hz, H-1), 4.85, 4.81 (ABq, 2H, $J = 11.04$ Hz, PhCH_2 or CH_2CCl_3), 4.59 (s, 2H, PhCH_2 or CH_2CCl_3), 4.50 (dd, 1H, H-2'), 4.45 (m, 1H, H-4), 4.18 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.44$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.48$ Hz, H-6'a), 3.99 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.88$ Hz,

H-6'b), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.77 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.60 (br d, 1H, $J = 9.00$ Hz, H-5), 3.33 (m, 1H, H-5'), 2.07 (s, 3H, COMe), 1.98 (s, 3H, COMe).

62: $[\alpha]_D +9.39$ (c 1.15, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 5.76 (dd, 2H, $J_{2,3} = 10.62$ Hz, $J_{3,4} = 9.03$ Hz, H-3, H-3'), 5.52 (d, 2H, $J_{1,2} = 8.46$ Hz, H-1, H-1'), 5.10 (dd, 2H, $J_{4,5} = 10.14$ Hz, H-4, H-4'), 4.37 (dd, 2H, H-2, H-2'), 4.22 (dd, 2H, $J_{5,6a} = 10.37$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.24$ Hz, H-6a, H-6'a), 4.09 (dd, 2H, $J_{5,6b} = 2.28$ Hz, H-6b, H-6'b), 3.81 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.13 (s, 6H, COMe $\times 2$), 2.03 (s, 6H, COMe $\times 2$), 1.99 (s, 6H, COMe $\times 2$). ESI-HRMS m/z $[(M+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{S}_4\text{Na}$, 851.0374; found, 851.0375.

Methyl {(3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-4-methoxyphenyl 2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}uronate (45)

Method A: 化合物 **(34)** (95.2 mg, 132 μmol)の CH_2Cl_2 (3.3 mL)溶液に MS4A (59.9 mg)と AgOTf (441 mg, 1.72 mmol), collidine (145 μL , 1.10 mmol)を加え, 1 時間攪拌した. この懸濁液に -40°C で **61** (140 mg, 286 μmol)の CH_2Cl_2 (3.3 mL)溶液を滴下し, 2.5 時間攪拌したのち, 一晩かけて -40°C から室温まで連続的に温度を上昇させた. 反応液に飽和重曹水と brine を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し, **45** (11.0 mg)と **62** (48.9 mg)をそれぞれ収率 8%と 21%で得た. 化合物 **(45)**はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた.

Method B: 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-dithiasuccinimido- β -D-glucopyranosyl-trichloroacetimidate (**63**⁵⁹), 7.46 mg, 13.1 mmol) と **34** (7.82 mg, 10.6 mmol)を CH_2Cl_2 (290 mL)に溶解し, MSAW300 (1.65 g)を加えて室温で 1.5 時間攪拌した. 反応液を -20°C に冷却し, TMSOTf (1.2 mL, 6.6 mmol)を加え, 9°C まで連続的に温度を上昇させながら 4 時間反応させた. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し, **45** (9.38 g)を収率 78%で得た. 化合物 **(45)**はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた.

45: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 6.96 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.84 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.74 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.38$ Hz, $J_{3,4} = 9.06$ Hz, H-3'), 5.49 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 5.38 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.56$ Hz, H-1), 5.19 (br t, 1H, $J = 9.30$, H-4'), 5.04-4.97 (m, 2H, H-2, H-3), 4.98, 4.93 (ABq, 2H, $J = 11.22$ Hz, CH_2CCl_3), 4.46 (dd, 1H, H-2'), 4.37 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.62$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.45$, H-6'a), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.63 (s, 3H, COOMe), 2.13 (s, 3H, COMe), 2.03 (s, 3H, COMe), 1.99 (s, 3H, COMe).

4-Methoxyphenyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (46).

化合物 **(44)** (57.1 mg, 47.4 μmol) を CH_2Cl_2 (3.4 mL)に溶解し, dithiothreitol (36.7 mg,

237 μmol)と *N,N*-diisopropylethylamine (5.6 μL , 59 μmol)を加え室温で1時間攪拌した。反応液をそのままゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1 + 1% Et_3N)で精製し、得られたアミンの粗生成物 (46.7 mg)を CH_2Cl_2 (3 mL)に溶解し、 Ac_2O (0.05 mL, 0.5 mmol)を加え室温で攪拌した。1.5時間後、 Ac_2O (0.1 mL, 1 mmol)を追加して1時間攪拌したのち減圧濃縮し、残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、**46** (42.8 mg)を2工程、収率 80%で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} -26.1$ (c 1.03, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.51-7.39 (m, 5H, Ph), 7.04 (m, 2H, PhOMe), 6.83 (m, 2H, PhOMe), 5.11 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.62$ Hz, H-1), 5.10 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 13.72$ Hz, NH-2'), 5.02, 5.00 (ABq, 2H, $J = 11.10$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 5.02-4.97 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.91 (br t, 1H, $J = 7.53$ Hz, H-2), 4.86, 4.82 (ABq, 2H, $J = 11.07$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.79, 4.45 (ABq, 2H, $J = 11.91$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.87 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.52$ Hz, H-1'), 4.30 (br t, 1H, $J = 9.18$ Hz, H-4), 4.27 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.53$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.45$ Hz, H-6'a), 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.28$ Hz, H-6'b), 3.80 (m, 1H, H-2'), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.67 (d, 2H, $J_{5,6} = 2.46$ Hz, H-6ab), 3.61 (dt, 1H, $J_{4,5} = 9.48$ Hz, H-5), 3.51 (m, 1H, H-5'), 2.09 (s, 3H, COMe), 2.03 (s, 3H, COMe), 2.00 (s, 3H, COMe), 1.77 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_{21}\text{S}_2\text{Cl}_6\text{Na}$, 1149.9919; found, 1149.9917.

Methyl {(2-acetoamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-

*4-methoxyphenyl 2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}uronate (**47**).*

化合物 (**45**) (9.50 g, 8.32 mmol) を CH_2Cl_2 (460 mL)に溶解し、dithiothreitol (5.13 g, 33.3 mmol)と *N,N*-diisopropylethylamine (760 μL , 4.36 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。dithiothreitol (469 mg, 4.21 mmol)を追加して1時間攪拌したのち、反応液を半分程度まで減圧濃縮し、ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製してアミノ体の粗生成物 (9.05 g)を得た。得られた粗生成物を CH_2Cl_2 (180 mL)に溶解し、 Ac_2O (180 mL)と pyridine (180 mL)を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、**47** (6.84 g)を2工程、収率 77%で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} -33$ (c 0.81, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 6.98 (m, 2H, PhOMe), 6.84 (m, 2H, PhOMe), 5.64 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 8.76$ Hz, NH-2'), 5.49 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.44$ Hz, H-1), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.56$ Hz, $J_{3,4} = 9.45$ Hz, H-3'), 5.09 (br t, 1H, $J = 9.66$ Hz, H-4'), 5.05-4.98 (m, 4H, H-2, H-3, CH_2CCl_3), 4.87 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.52$ Hz, H-1'), 4.87, 4.83 (ABq, 2H, $J = 11.04$ Hz, CH_2CCl_3), 4.59 (br t, 1H, $J = 7.83$ Hz, H-4), 4.36 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.68$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.42$ Hz, H-6'a), 4.27 (d, 1H, $J_{4,5} = 7.44$ Hz, H-5), 4.16 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.19$ Hz, H-6'), 3.97 (m, 1H, H-2'), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.76 (m, 1H, H-5'), 3.64 (s, 3H, COOMe), 2.11 (s, 3H, COMe), 2.02 (s, 6H, COMe \times 2), 1.89 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_{22}\text{S}_2\text{Cl}_6\text{Na}$, 1087.9399; found, 1087.9398.

Allyl 4,6-O-benzylidene-2-chloroacetamido-3-O-(2-chloroethylsulfo)-2-deoxy- β -D-glucopyranoside (48).

化合物 (9) (42.9 mg, 64.4 μ mol) を benzene (2 mL) と *N,N*-dimethylacetamide (0.5 mL) に溶解し, Bu₃SnH (160 μ L, 580 μ mol) と AIBN (3.0 mg, 18 μ mol) を加え, Ar 雰囲気下 2 時間加熱還流した後に溶液を濃縮した. 残渣を分取用シリカゲルプレート (toluene-EtOAc = 3:1) で精製し, **48** (19.2 mg) を 57% の収率で得た. $[\alpha]_D -55$ (*c* 0.63, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.45 (m, 2H, Ar H), 7.40 (m, 3H, Ar H), 6.19 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.80$ Hz, NH-2), 5.87 (m, 1H, CH=), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.30 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.27 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.72$ Hz, H-3), 5.23 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.10 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.10$ Hz, H-1), 4.41 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 5.07$ Hz, $J_{gem} = 10.68$ Hz, H-6a), 4.34 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.21 (m, 1H, 1/2CH₂CH₂Cl), 4.15-4.09 (m, 2H, 1/2OCH₂, 1/2CH₂CH₂Cl), 4.10, 4.04 (ABq, 2H, $J = 15.24$ Hz, COCH₂Cl), 3.81 (t, 1H, $J_{5,6b} = 10.68$ Hz, H-6b), 3.76 (br t, $J = 9.39$ Hz, H-4), 3.64 (m, 1H, H-2), 3.62 (m, 1H, H-5), 3.14 (m, 1H, 1/2CH₂CH₂Cl), 2.99 (m, 1H, 1/2CH₂CH₂Cl). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₅NO₉SCl₂Na, 548.0519; found, 548.0519.

Vinyl 4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-trichloroacetamido-3-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (50), and 4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-trichloroacetamido-3-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-D-glucopyranose (51).

触媒量の(1,5-cyclooctadiene)bis(methyldiphenylphosphine)iridium(I)PF₆ を THF (1 mL) に懸濁し, H₂ で活性化させた. この溶液に Ar 雰囲気下, THF (1 mL) に溶解した **9** (25.4 mg, 38.1 μ mol) を加え, 室温で一時間攪拌した. 反応液を 0 °C に冷却し, H₂O (880 μ L) と NaHCO₃ (63.6 mg, 757 μ mol), I₂ (17.7 mg, 69.7 μ mol) を加え, 6 時間攪拌したのち, 過剰の 1 M Na₂S₂O₃ を加え, 常法により CHCl₃ で抽出し, 常法により後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:5) で精製し, **51** (5.7 mg) と **50** (16.5 mg) をそれぞれ収率 24% と 65% で得た. **50**: $[\alpha]_D -38.3$ (*c* 1.78, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.46 (m, 2H, Ph), 7.37 (m, 3H, Ph), 7.10 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.62$ Hz, NH-2), 6.20 (m, 1H, OCH=), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.37 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.80$ Hz, H-3), 5.24 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1), 5.20 (m, 1H, CH=), 4.49, 4.37 (ABq, 2H, $J = 11.04$ Hz, CH₂CCl₃), 4.45 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 5.04$ Hz, $J_{gem} = 10.74$ Hz, H-6a), 3.86-3.81 (m, 2H, H-4, H-6b), 3.78 (m, 1H, H-2), 3.68 (dt, 1H, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5.04$ Hz, $J_{4,5} = 9.66$ Hz, H-5), 1.55 (m, 3H, Me). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₀H₂₁NO₉SCl₆Na, 685.8931; found, 685.8919.

51: ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.49-7.45 (m, 7H, Ph, NH-2), 7.38 (m, 9H, Ph), 7.32 (d, 1H, $J_{2,NH} = 9.70$ Hz, NH-2 α), 5.58 (s, 1H, PhCH α), 5.57 (s, 1H, PhCH β), 5.47 (br t, 2H, $J = 3.69$ Hz, H-1 α), 5.08 (br t, 1H, $J = 9.94$ Hz, H-3 α), 5.00 (t, 1H, $J_{1,OH} = J_{1,2} = 3.84$ Hz, H-1 β), 4.51, 4.35 (ABq, 4H, $J = 11.04$ Hz, PhCH α or CH₂CCl₃ α), 4.51, 4.33 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, PhCH β or CH₂CCl₃ β), 4.45 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 5.04$ Hz, $J_{gem} = 10.74$ Hz, H-6a β), 4.39 (m, 2H, H-2 α), 4.34 (dd,

2H, $J_{5,6a} = 5.08$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.40$ Hz, H-6a α), 4.24 (dt, 2H, $J_{4,5} = 9.90$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5.08$ Hz, H-5 α), 4.06 (d, 1H, OH-1 β), 3.99 (m, 1H, H-2 β), 3.88-3.80 (m, 6H, H-4 α , H-4 β , H-6b α , H-6b β), 3.66 (dt, 1H, $J_{4,5} = 9.66$ Hz, $J_{5,6b} = 5.04$ Hz, H-5 β), 3.13 (br d, 2H, $J = 2.46$ Hz, OH-1 α). ESI-HRMS m/z [(M+Na) $^+$]: calcd. for C₁₇H₁₇NO₉SCl₆Na, 645.8618; found, 645.8602.

3-O-Allyl-1,6-anhydro-2,4-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-mannopyranose (53).

化合物 (38) (120.4 mg, 291.1 μ mol) を CH₂Cl₂ (1.8 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 2.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (350 μ L, 0.7 mmol) と SDIS (290.6 mg, 635.0 μ mol) を加え, 室温で 3 日間攪拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 100:1~10:1) で精製し, 42 (156.9 mg) を 86% の収率で得た. $[\alpha]_D -26.5$ (c 4.19, CHCl₃). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl₃): 5.92 (m, 1H, CH=), 5.70 (br s, 1H, H-1), 5.40-5.30 (m, 2H, CH₂=), 4.86-4.83 (m, 2H, H-4, 5), 4.81, 4.78 (ABq, 2H, $J = 10.86$ Hz, CCl₃CH₂), 4.80 (d, 2H, $J = 1.08$ Hz, CCl₃CH₂), 4.74 (dd, 1H, $J_{1,2} = 2.04$ Hz, $J_{2,3} = 5.52$ Hz, H-2), 4.35 (br d, 1H, $J = 6.96$ Hz, H-6a), 4.24-4.18 (m, 3H, H-3, OCH₂), 3.90 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.73$ Hz, $J_{\text{gem}} = 7.95$ Hz, H-6b). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl₃): 132.82 (All), 119.67 (All), 98.67 (C-1), 92.37 (CCl₃), 92.29 (CCl₃), 81.33 (C-4), 80.11 (CH₂CCl₃), 79.98 (CH₂CCl₃), 76.61 (C-2), 73.68 (C-3), 73.47 (C-5), 73.45 (All), 65.30 (C-6). ESI-HRMS m/z [(M+Na) $^+$]: calcd. for C₁₃H₁₆O₁₁S₂Cl₆Na, 646.8128; found, 646.8111.

4,6-O-Benzylidene-1-fluoro-2,3-di-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranose (54).

化合物 (35) (17.1 mg, 24.7 μ mol) を THF (2.7 mL) に溶解し, -40°C で DAST (8 μ L, 0.06 mmol) を加え, 室温で 30 分間攪拌した. 同量の DAST を 2 回追加し計 4 時間攪拌したのちに -40°C で MeOH (26 μ L) を加えて 5 分間攪拌した. 溶液を減圧濃縮し, EtOAc で抽出し, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 50:1~1:1) で精製し, 54 (10.8 mg) を 57% の収率で得た. $[\alpha]_D -42$ (c 0.57, CHCl₃). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl₃): 7.48 (m, 2H, Ph), 7.39 (m, 3H, Ph), 5.68 (dd, 1H, $J_{1,2} = 4.98$ Hz, $J_{1,F} = 52.21$ Hz, H-1), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.00-4.95 (m, 2H, H-2, H-3), 4.89, 4.85 (ABq, 2H, $J = 10.92$ Hz, CH₂CCl₃), 4.62, 4.50 (ABq, 2H, $J = 10.92$ Hz, CH₂CCl₃), 4.48 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.26$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.92$ Hz, H-6a), 4.14 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.36$ Hz, H-4), 3.88-3.79 (m, 2H, H-5, H-6b). ESI-HRMS m/z [(M+Na) $^+$]: calcd. for C₁₇H₁₇O₁₁S₂Cl₆FNa, 645.8618; found, 645.8602.

4,6-O-Benzylidene-1-chloro-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α and β -D-glucopyranose (55).

化合物 (35) (207.1 mg, 299.6 μ mol) を CH₂Cl₂ (1.6 mL) に溶解し, 1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine (160 μ L, 1.20 mmol) を加え, 1.5 時間攪拌した. 1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine (320 μ L, 2.40 mmol) を追加し, さらに 3 時間攪拌した. 溶液を

減圧濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 50:1~10:1)で精製し、**55** (37.2 mg)をアノマー異性体の混合物 (α : β = 1:2)として収率 17%で得た。また、未反応の **35** (158.0 mg)を 75%回収した。 $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.50-7.45 (m, 6H, Ph), 7.39-7.36 (m, 9H, Ph), 6.48 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 4.08 Hz, H-1 α), 5.63 (d, 1H, 2H, $J_{1,2}$ = 6.72 Hz, H-1 β), 5.58 (s, 2H, PhCH β), 5.57 (s, 1H, PhCH α), 5.23 (br t, 1H, J = 9.57 Hz, H-3 α), 5.02-4.96 (m, 4H, H-2 β , H-3 β), 4.93, 4.90 (ABq, 2H, J = 10.98 Hz, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\alpha$), 4.92, 4.89 (ABq, 4H, J = 11.08 Hz, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\beta$), 4.88 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 9.18 Hz, H-2 α), 4.60, 4.46 (ABq, 4H, J = 11.10 Hz, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\beta$), 4.53, 4.45 (ABq, 2H, J = 11.10 Hz, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\alpha$), 4.47 (dd, 2H, $J_{5,6a}$ = 4.80 Hz, J_{gem} = 10.56 Hz, H-6a β), 4.42 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 5.04 Hz, J_{gem} = 10.56 Hz, H-6a α), 4.33 (dt, 1H, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 5.04 Hz, $J_{4,5}$ = 9.78 Hz, H-5 α), 4.17 (t, 2H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.36 Hz, H-4 β), 3.88 (t, 1H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.78 Hz, H-4 α), 3.85 (dd, 1H, H-6b α), 3.83 (dd, 2H, $J_{5,6b}$ = 4.80 Hz, H-6b β), 3.77 (dt, 2H, $J_{5,6a}$ = $J_{5,6b}$ = 4.80 Hz, H-5 β). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Cl}_7\text{Na}$, 730.7895; found, 730.7882.

*6-O-Acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α and β -D-glucopyranosyltrichloroacetimidate (**56 α** and **56 β**), and 6-O-acetyl-1,4-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy- β -D-galactopyranose (**57**).*

Method A. 化合物 (**32**) (184.1 mg, 335.5 μmol) を CH_2Cl_2 (3.1 mL)に溶解し、0 $^\circ\text{C}$ で CCl_3CN (100 μL , 1.0 mmol)と DBU (20 μL , 0.13 mmol)を加え、連続的に温度を上昇させながら 5 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene-EtOAc = 20:1~4:1)で精製した後にさらにゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、**56 α** (70.1 mg), **56 β** (53.2 mg, crystal), **57** (29.3 mg)をそれぞれ収率 30, 23, 27%で得た。

Method B. 化合物 (**32**) (83.9 mg, 153 μmol) を CH_2Cl_2 (1.4 mL)と CCl_3CN (760 μL)に溶解し、0 $^\circ\text{C}$ で DBU (4.6 μL , 31 μmol)を加え、連続的に温度を上昇させながら 3 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene-EtOAc = 20:1~7:1)で精製し、**56 α** (51.0 mg)と **56 β** (34.3 mg, crystal)をそれぞれ収率 48%と 32%で得た。**56 α** : $[\alpha]_{\text{D}} +51.9$ (c 6.17, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 8.83 (s, 1H, NH), 7.47-7.45 (m, 2H, Ar H), 7.40-7.31 (m, 3H, Ar H), 6.45 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.48 Hz, H-1), 4.95 (br t, 1H, J = 9.66 Hz, H-4), 4.96, 4.88 (ABq, 2H, J = 10.20 Hz, PhCH β or CCl_3CH_2), 4.73 (s, 2H, CCl_3CH_2 or PhCH α), 4.42 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 2.10 Hz, J_{gem} = 12.66 Hz, H-6a), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 4.11 Hz, H-6b), 4.22 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 10.14 Hz, H-5), 4.10 (br t, 1H, J = 9.60 Hz, H-3), 3.79 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.06 Hz, H-2), 2.07 (s, 3H, COCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 170.34 (C=O), 160.29 (C=N), 136.35 (C_{quat} , Ph), 128.63 (C_{quat} , Ph), 128.59(Ph), 128.43 (Ph), 93.70 (C-1), 92.48 (CCl_3), 90.53 (CCl_3), 80.82 (C-4), 80.28 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 77.09 (C-3), 75.65 (CH_2CCl_3 or CH_2Ph), 69.85 (C-5), 62.94 (C-2), 61.58 (C-6), 20.63 (CH_3). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9\text{SCl}_6\text{Na}$, 714.8945; found, 714.8920.

56β: M.p. 88.8 °C (from *n*-hexane-EtOAc), $[\alpha]_D +0.94$ (*c* 3.40, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.80 (s, 1H, NH), 7.44-7.43 (m, 2H, Ar H), 7.39-7.37 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.32 (m, 1H, Ar H), 5.67 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.40$ Hz, H-1), 4.91 (s, 2H, PhCH₂ or CCl₃CH₂), 4.90 (br t, 1H, $J = 9.33$ Hz, H-4), 4.70 (s, 2H, CCl₃CH₂ or PhCH₂), 4.43 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.46$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.60$ Hz, H-6a), 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.38$ Hz, H-6b), 3.87 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 9.66$ Hz, H-5), 3.80 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.48$ Hz, H-2), 3.66 (br t, 1H, $J = 9.33$ Hz, H-3), 2.10 (s, 3H, COCH₃). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 170.44 (C=O), 160.79 (C=N), 136.58 (C_{quat}. Ph), 128.65 (C_{quat}. Ph), 128.37 (Ph), 128.34 (Ph), 96.30 (C-1), 92.48 (CCl₃), 90.11 (CCl₃), 80.51 (C-4), 80.26 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 79.48 (C-3), 75.64 (CH₂CCl₃ or CH₂Ph), 72.19 (C-5), 65.38 (C-2), 61.74 (C-6), 20.70 (CH₃). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₉H₂₀N₄O₉SCl₆Na, 714.8945; found, 714.8920.

57: $[\alpha]_D +130$ (*c* 2.40, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.40-7.26 (m, 5H, Ar H), 5.60 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.52$ Hz, H-1), 4.62 (d, 1H, $J_{2,4} = 1.14$ Hz, H-4), 4.59 (ABq, 2H, $J = 11.82$ Hz, PhCH₂), 4.03 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.03$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.33$ Hz, H-6a), 3.98 (dd 1H, $J_{5,6b} = 6.66$ Hz, H-6b), 3.77 (brt, 1H, $J = 6.33$ Hz, H-5), 3.63 (d 1H, $J_{2,3} = 1.80$ Hz, H-3), 3.58 (br s, 1H, H-2), 2.08 (s, 3H, COCH₃). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 170.57 (C=O), 136.62 (C_{quat}. Ph), 128.69 (Ph), 128.29 (Ph), 128.01 (Ph), 99.96 (C-1), 81.66 (C-4), 81.61 (C-3), 73.65 (C-5), 71.34 (PhCH₂), 70.29 (C-2), 63.50 (C-6), 20.78 (C=OCH₃). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₅H₁₇N₃O₅Na, 342.1060; found, 342.1054.

4-Methoxyphenyl 2,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranoside (**59**).

Method A. 化合物 (**26**) (12.5 mg, 17.6 μmol)を THF (2.0 mL)と H₂O (0.5 mL)に溶解し, 0 °C で 1.25 M LiOH (70 μL)を加え, 連続的に室温まで温度を上昇させながら終夜攪拌した. 反応液に 1 M HCl (120 μL)と brine を加え, CHCl₃ で抽出したのちに常法に従って後処理し, **30** (5.6 mg)を白色結晶として定量的に得た.

Method B. 化合物 (**26**) (11.5 mg, 16.2 μmol)を THF (50 μL)に溶解し, 0 °C で LiOH (3.4 mg, 81 μmol)の H₂O₂ (33%, 50 μL)溶液を加え, 連続的に室温まで温度を上昇させながら終夜攪拌した. 反応液に 1 M HCl (120 μL)と brine を加え, CHCl₃ で抽出したのちに常法に従って後処理し, **30** (3.4 mg)を白色結晶として収率 84%で得た. M.p. 112.8 °C (from EtOH), $[\alpha]_D -77.0$ (*c* 4.60, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 6.99 (m, 2H, Ar H), 6.82 (m, 2H, Ar H), 5.52 (s, 1H, H-1), 4.40 (m, 1H, H-2), 4.38 (br t, 1H, $J = 4.26$ Hz, H-5), 4.30 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.19$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9.69$ Hz, H-6a), 3.80 (br t, 1H, $J = 4.47$ Hz, H-4), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.74 (d, 1H, H-6b), 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.97$ Hz, $J_{3,4} = 4.67$ Hz, H-3). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 154.93 (C_{quat}. Ph), 150.60 (C_{quat}. Ph), 117.68 (Ph), 114.62 (Ph), 97.81 (C-1), 69.41 (C-5), 66.10 (C-2), 63.92 (C-6), 55.67 (PhOCH₃), 47.82 (C-4), 47.56 (C-3).

Crystal data and structural refinement of compound **59**

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₄ O ₅	
Temperature	96K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	triclinic	
Space group	<i>P</i> 1	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 5.6657(6) Å	<i>α</i> = 105.614(3)°
	<i>b</i> = 8.9812(9) Å	<i>β</i> = 98.388(3)°
	<i>c</i> = 1.635(2) Å	<i>γ</i> = 91.573(3)°
Volume	562.7(1) Å ³	
<i>Z</i>	2	
Density (calculated)	1.477 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.1138 mm ⁻¹	
<i>F</i> (0 0 0)	264	
Crystal size	0.70 mm × 0.13 mm × 0.035 mm	
<i>θ</i> range for data collection	3.37 – 27.58°	
Index ranges	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 6, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -15 ≤ <i>l</i> ≤ 15	
Reflections collected	5488	
Independent reflections	4189 [<i>R</i> (int) = 0.0788]	
Completeness	99.8%	
Absorption correction	numerical	
Max. and min. transmission	0.907 and 0.996	
Refinement method	Full-matrix least-squares refinement on <i>F</i> ²	
Data/parameters	4189/354	
Goodness-of-fit	1.216	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0639	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> = 0.0890, <i>R</i> _w = 0.1784	
Largest difference in peak and hole (e Å ⁻³)	0.71 and -0.80	

Benzyl 4,6-O-benzylidene-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (60).

Benzyl alcohol (11 μL, 7.7 mmol) を CH₂Cl₂ (0.5 mL) に溶解し、この溶液に MS4A (60 mg), AgOTf (81.8 mg, 314 μmol), collidine (27 μL, 0.2 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液を -20 °C に冷却し、**55** (37.2 mg, 11.2 μmol) を加え室温まで連続的に温度を上昇させながら 1 日攪拌した。AgOTf (80.4 mg, 313 μmol) を追加し、室温でさらに 1 日攪拌した。反応液を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和重曹水と brine を加え、セライトろ過したろ液を CHCl₃ で抽出した。常法による後処理を行い、シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 100:1~50:1) で精製し、**60** (18.9 mg) を 46% の収率で得た。[α]_D -12.5 (c 1.22, CHCl₃). ¹H-NMR* δ_H (CDCl₃): 7.48-7.46 (m, 2H, Ar H), 7.41-7.34 (m, 8H, Ar H), 7.26 (s, 1H, PhCH), 4.96 (ABq, 2H, *J* = 11.4 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.93 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 8.7 Hz), 4.76 (br d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-2), 4.75, 4.73 (ABq, 2H, *J* = 11.6 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.74 (d, 1H, *J*_{1,2} = 6.7 Hz, H-1), 4.56 (ABq, 2H, *J* = 11.1 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.43 (ABq, 2H, *J* = 11.1 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.45 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 5.0 Hz, *J*_{gem} = 10.8 Hz, H-6a), 3.87 (br t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-4), 3.83 (br t, 1H, *J* = 9.7 Hz, H-6b), 3.56 (dt, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6b} = 9.8 Hz, H-5). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₄H₂₄O₁₂S₂Cl₆Na, 802.8703; found, 802.875.

4-Methoxyphenyl (3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (65).

化合物 **64** (715.0 mg, 1.105 μmol) と **36** (837.2 mg, 1.047 μmol) の CH₂Cl₂ (33 mL) 溶液に MSAW300 (141.6 mg) を加え、1 時間攪拌した。この懸濁液に -20 °C で TMSOTf (40 μL, 0.22 mmol) を加え、-15 °C まで連続的に温度を上昇させながら 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、常法により CHCl₃ で抽出し、後処理を行った。濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し、**65** と *4-methoxyphenyl (3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-2-trichloroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside* の混合物 (849.8 mg) を得た。得られた混合物を CH₂Cl₂ (8.5 mL) と MeOH (8.5 mL) に溶解し、CSA (61.7 mg, 266 μmol) を加え室温で 4 日間攪拌した。反応液に Et₃N を加えて中和し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 40:1~1:2) で精製し、**65** (696.3 mg) を 2 工程収率 67% で得た。この化合物はこれ以上精製することなく次の反応に進めた。¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.36-7.30 (m, 10H, Ar H), 7.01 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.87 (d, 1H, *J*_{2,NH} = 7.56 Hz, NH), 6.82 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.00 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.14 Hz, H-1), 4.97, 4.95 (ABq, 2H, *J* = 11.52 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.95 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.38 Hz, H-1'), 4.87 (br t, 1H, *J* = 6.14 Hz, H-2), 4.81, 4.77 (ABq, 2H, *J* = 11.04 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.74, 4.72 (ABq, 2H, *J* = 11.52 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.66, 4.55 (ABq, 2H, *J* = 11.82 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.35 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.06 Hz, H-3), 3.93 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 8.38 Hz, H-3'), 3.86-3.77 (m, 3H, H-4', H-6a, H-6'a, H-6'b), 3.77 (s, 3H, PhOMe), 3.70 (m, 2H, H-5, H-6b), 3.52 (m, 1H, H-4), 3.45 (m, 1H,

H-4), 3.14 (dt, 1H, $J_{4,5'} = 9.66$ Hz, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 2.46$ Hz, H-5'), 2.66 (m, 1H, OH-6'), 2.55 (br d, 1H, $J = 4.26$ Hz, OH-4').

4-Methoxyphenyl (6-O-acetyl-3-O-allyl-2-deoxy-O-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (66).

化合物 (58) (1.93 g, 2.53 mmol) と化合物 (36) (1.31 g, 1.64 mmol) の CH_2Cl_2 (74 mL) 溶液に MSAW300 (331.1 mg) を加え、1 時間攪拌した。この懸濁液に -20°C で TMSOTf (320 μL , 1.77 mmol) を加えて 7 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、常法により CHCl_3 で抽出し、後処理を行った。濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し、66 (1.17 g) を収率 51% で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} -60$ (c 0.28, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.40-7.32 (m, 5H, Ar H), 7.16 (br d, 1H, $J = 6.66$ Hz, NH), 7.03 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.83 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.89 (m, 1H, CH=), 5.28 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.22 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.13 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.34$ Hz, H-1), 5.02 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.02$ Hz, H-1'), 4.95 (s, 2H, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.88-4.77 (m, 6H, H-2, H-3, PhCH₂ or $\text{CH}_2\text{CCl}_3 \times 2$), 4.70 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.42$ Hz, H-4'), 4.66, 4.65 (ABq, 2H, $J = 11.55$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.39 (m, 1H, H-4), 4.29 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.28 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.22$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.54$ Hz, H-6'a), 4.18 (br t, 1H, $J = 9.66$ Hz, H-3'), 4.16 (d, 1H, $J_{5,6b} = 4.50$ Hz, H-6'b), 4.11 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.80-3.70 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.51 (br t, 1H, $J = 10.20$ Hz, H-5), 3.42 (m, 1H, H-2), 3.22 (m, 1H, H-2), 2.10 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{NO}_{22}\text{S}_3\text{Cl}_{12}\text{Na}$, 1421.7505; found, 1421.7506.

4-Methoxyphenyl (6-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-deoxy-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (67).

化合物 (56a) (10.7 mg, 15.4 μmol) と化合物 (36) (59.5 mg, 136 μmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に MSAW300 (70 mg) を加えた。この懸濁液に -20°C で TMSOTf (6 μL , 0.03 mmol) を加えて攪拌した。徐々に昇温させ 5 時間後に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、常法により CHCl_3 で抽出し、後処理を行った。濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene) で精製し、67 (8.7 mg) を収率 42% で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} +0.604$ (c 1.82, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}^* \delta_{\text{H}}$ (CDCl_3): 7.67-7.26 (m, 10H, Ar H), 7.03 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.48 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.25 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1'), 5.15 (d, 1H, $J_{1,2} = 6.6$ Hz, H-1), 5.06 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.7$ Hz, H-3), 4.96 (br t, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 4.96 (s, 2H, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.87, 4.85 (ABq, 2H, $J = 10.5$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.85, 4.80 (ABq, 2H, $J = 11.0$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.78 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.7$ Hz, H-4'), 4.70, 4.67 (ABq, 2H, $J = 11.0$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.58, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.9$ Hz, PhCH₂ or CH_2CCl_3), 4.32 (br t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-4), 4.25 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.5$

Hz, $J_{\text{gem}} = 12.6$ Hz, H-6'a), 4.21 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.4$ Hz, H-6b), 4.13 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.86 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 3.9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.3$ Hz, H-6a), 3.77 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz, H-6b), 3.70 (m, 1H, H-5), 3.65 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, H-2'), 2.05 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₁H₄₄N₃O₂₁S₃Cl₉Na, 1351.8659; found, 1351.8658.

4-Methoxyphenyl (6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (68).

化合物 (65) (249.2 mg, 208.4 μmol) を pyridine (1.5 mL) に溶解し, -40 °C で AcCl (16.0 μL, 229 μmol) を加えて終夜撹拌した. 翌日 AcCl (7.4 μL, 0.10 mmol) を追加し, さらに 4 時間撹拌した. 反応液に MeOH を加えて反応を停止したのち, EtOAc で抽出し, 常法に従って後処理した. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~5:1) で精製し, 65 を 33% 回収するとともに, 68 (136.5 mg) を 53% の収率で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.37-7.30 (m, 10H, Ph), 7.02 (m, 2H, PhOMe), 6.82 (m, 3H, NH-2', PhOMe), 5.04 (d, 1H, $J_{1,2} = 6.87$ Hz, H-1), 4.96 (s, 2H, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.96 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.47$ Hz, H-1'), 4.88 (m, 2H, H-2', H-3'), 4.84, 4.80 (ABq, 2H, $J = 11.11$ Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.76, 4.72 (ABq, 2H, $J = 11.34$ Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.67, 4.53 (ABq, 2H, $J = 11.86$ Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.47 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.12$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.47$ Hz, H-6'a), 4.39 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.94$ Hz, H-4), 4.14 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.06$ Hz, H-6'b), 3.88 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.54$, $J_{3,4} = 8.77$ Hz, H-3'), 3.77 (s, 3H, PhOMe), 3.73 (d, 2H, $J_{5,6} = 2.52$ Hz, H-6ab), 3.54 (dt, 1H, H-5), 3.47 (dd, 1H, H-2'), 3.46 (m, 1H, H-4'), 3.17 (m, 1H, H-5'), 2.76 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}} = 3.67$, OH-4'), 2.12 (s, 3H, COMe).

4-Methoxyphenyl {6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranosyl}-(1→4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (69).

化合物 (68) (397.0 mg, 320.7 μmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し, SDIS (444.6 mg, 971.5 μmol) と CH₂Cl₂ (4 mL) に溶解させた 1,2-dimethylimidazole (110.0 mg, 1.144 mmol) を加え, 室温で 7 日撹拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄し, 常法により後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 1:0~2:1) で精製し, 68 を 11% 回収するとともに, 69 (381.0 mg) を 68% の収率で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.41-7.25 (m, 10H, 2Ph), 7.10 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.1$, NH-2'), (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.82 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.16 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, H-1'), 5.01 (d, 1H, $J_{1,2} = 6.4$ Hz, H-1), 4.94 (s, 2H, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.88-4.76 (m, 4H, H-2, H-4', PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.86 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.3$ Hz, H-3), 4.70 (s, 2H, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.67, 4.56 (ABq, 2H, $J = 11.5$ Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.40 (br t, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-4), 4.35-4.30 (m, 2H, H-3', H-6'a), 4.16 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.6$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.6$ Hz,

H-6'b), 3.77 (m, 4H, H-6a, PhOMe), 3.71 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3.0$ Hz, $J_{gem} = 10.7$ Hz, H-6b), 3.52-3.45 (m, 2H, H-2', H-5), 3.25 (m, 1H, H-5'), 2.09 (s, 3H, COMe).

4-Methoxyphenyl {3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-4-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (70).

化合物 (69) (381.0 mg, 262.9 μ mol) を CH_2Cl_2 (8 mL) と MeOH (16 mL) に溶解し, AcCl (800 μ L, 10.3 mmol) を加え室温で 3 日撹拌した. 反応を Et_3N で停止し, 半分程度に減圧濃縮し, ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) により精製し, **70** (35.7 mg) を収率 95% で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.41-7.28 (m, 10H, Ph), 7.08 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.20$, NH-2'), 7.01 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.83 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.15 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.28$ Hz, H-1'), 5.05, 4.94 (ABq, 2H, $J = 11.58$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.99 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.02$ Hz, H-1), 4.96 (br t, 1H, $J = 9.27$ Hz, H-4'), 4.89, 4.58 (ABq, $J = 10.38$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.88-4.86 (m, 2H, H-2, H-3), 4.82, 4.78 (ABq, 2H, $J = 11.10$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.81, 4.76 (ABq, 2H, $J = 11.25$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.67, 4.58 (ABq, 2H, $J = 11.58$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.38 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.36$ Hz, H-4), 4.36 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.44$ Hz, $J_{3,4} = 9.06$ Hz, H-3'), 3.85 (br d, 1H, $J = 12.72$ Hz, H-6'a), 3.80 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 2.16$ Hz, $J_{gem} = 12.14$ Hz, H-6'b), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.76 (br d, 1H, $J = 10.92$ Hz, H-6a), 3.70 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3.09$ Hz, $J_{gem} = 11.25$ Hz, H-6b), 3.51 (m, 1H, H-5), 3.45 (m, 1H, H-2'), 3.15 (br d, 1H, $J = 9.84$, H-5'). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{NO}_{21}\text{S}_3\text{Cl}_{12}\text{Na}$, 1429.7556; found, 1429.7556.

4-Methoxyphenyl {3-O-benzyl-2-deoxy-2-trichloroacetamido-4,6-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}-(1 \rightarrow 4)-6-O-benzyl-2,3-bis-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranoside (71).

化合物 (70) (352.6 mg, 250.5 μ mol) を CH_2Cl_2 (2 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole (101.6 mg, 1.057 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液と SDIS (406.6 mg, 888.4 μ mol) を加え, 室温で 3 日撹拌した. 反応液を CHCl_3 で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄し, 常法により後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 100:1~4:1) で精製し, **71** (228.4 mg) を 64% の収率で得た. また, **70** を 14% 回収した. $[\alpha]_{\text{D}} - 3.9$ (c 0.56, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.43-7.27 (m, 10H, Ph), 7.13 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 6.30$, NH-2'), 7.03 (m, 2H, 1/2PhOMe), 6.83 (m, 2H, 1/2PhOMe), 5.21 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.59$ Hz, H-1'), 5.00 (d, 1H, $J_{1,2} = 6.87$ Hz, H-1), 4.97, 4.94 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.88 (m, 2H, H-2, H-3), 4.85, 4.61 (ABq, $J = 10.88$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.83, 4.79 (ABq, $J = 10.88$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.76 (s, 2H, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.69 (s, 2H, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.68, 4.54 (ABq, 2H, $J = 11.17$ Hz, PhCH $_2$ or CH_2CCl_3), 4.63 (br t, 1H, $J = 9.45$ Hz,

H-4'), 4.50 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 2.58$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.17$ Hz, H-6'a), 4.47 (br t, 1H, $J = 8.88$ Hz, H-4), 4.43 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.44$ Hz, H-6'b), 4.36 (br t, 1H, $J = 9.74$ Hz, H-3'), 3.89 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 1.15$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.46$ Hz, H-6a), 3.78 (s, 3H, PhOMe), 3.72 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3.44$ Hz, H-6b), 3.50 (m, 1H, H-5), 3.48 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.88$ Hz, H-2'), 3.27 (m, 1H, H-5'). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₃H₄₄NO₂₄S₄Cl₁₅Na, 1639.6268; found, 1639.6288.

【第四章】

Dodesyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (75).

Dodesyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-1-thio-β-D-glucopyranoside (74⁶⁹), 2.38 g, 4.38 mmol)を CH₂Cl₂ (48 mL) に溶解し, *p*-methylbenzoyl chloride (700 μL, 5.29 mmol)と DMAP (1.06 g, 8.70 mmol)を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を AcOH で中和し, 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~4:1)で精製し, **75** (2.48 g)を 90%の収率で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H(CDCl₃): 7.90 (m, 2H, Ar H), 7.51 (m, 2H, Ar H), 7.39 (m, 3H, Ar H), 7.26 (m, 3H, Ar H), 7.16-7.09 (m, 4H, Ar H), 5.16 (s, 1H, PhCH), 5.31 (dd, 1H, $J_{1,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 8.66$ Hz, H-2), 4.81, 4.69 (ABq, 2H, $J = 11.91$ Hz, PhCH₂), 4.59 (d, 1H, H-1), 4.40 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.95$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.59$ Hz, H-6a), 3.90-3.81 (m, 3H, H-3, H-4, H-6b), 3.55 (m, 1H, H-5), 2.67 [m, 2H, SCH₂CH₂(C₉H₁₈)CH₃], 1.53 [m, 2H, SCH₂CH₂(C₉H₁₈)CH₃], 1.31-1.20 [m, 2H, SCH₂CH₂(C₉H₁₈)CH₃], 0.88 [br t, 3H, $J = 6.96$, SCH₂CH₂(C₉H₁₈)CH₃].

2-Naphthylmethyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranoside (76).

化合物 (**74**) (4.41 g, 8.12 mmol)を CH₂Cl₂ (90 mL) に溶解し, *p*-methylbenzoyl chloride (1.3 mL, 9.8 mmol)と DMAP (2.40 g, 19.6 mmol)を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を AcOH で中和し, 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~2:1)で精製し, **75** の粗生成物 (5.26 g)を得た. 得られた粗生成物と 2-naphthalenemethanol (2.57 g, 16.2 mmol)を 1,2-dichloroethane (130 mL)と Et₂Oに溶解させ, MSAW300 (16.35 g)を加え, 2.5時間撹拌した. この懸濁液に NIS (3.65 g, 16.2 mmol)と TfOH (215 μL, 2.43 mmol)を加えて室温で 2時間撹拌した. 反応液に飽和重曹水と 1 M Na₂S₂O₃を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 9:1~1:1)で精製し, **76** (4.53 g)を **74** から 2工程, 収率 91%で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H(CDCl₃): 7.82 (m, 2H, Ar H), 7.74 (m, 1H, Ar H), 7.61 (br s, 1H, Ar H), 7.56 (m, 1H, Ar H), 7.49 (m, 4H, Ar H), 7.45-7.38 (m, 5H, Ar H), 7.21 (m, 3H, Ar H), 7.10 (m, 5H,

Ar H), 5.62 (s, 1H, Ph CH), 5.39 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.98$ Hz, $J_{2,3} = 8.97$ Hz, H-2), 5.01, 4.77 (ABq, 2H, $J = 12.90$ Hz, ArCH₂), 4.78, 4.67 (ABq, 2H, $J = 12.06$ Hz, ArCH₂), 4.43 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 5.02$ Hz, $J_{gem} = 10.53$ Hz, H-2), 3.91-3.86 (m, 2H, H-4, H-6b), 3.79 (br t, 1H, $J = 9.18$ Hz, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.46 (s, 3H, PhMe).

Dodesyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (78).

化合物 (75) (1.07 g, 1.62 mmol)を CH₂Cl₂ (11 mL)と MeOH (11 mL)に溶解し, CSA (191 mg, 823 μmol)を加え 40 °C で攪拌した. 6.5 時間後, 反応液を室温に下げ, Et₃N を加えて反応液を中和し, 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:6)で精製し, 78 (756.9 mg)を収率 81%で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.97 (m, 2H, Ar H), 7.27-7.19 (m, 7H, Ar H), 5.62 (br t, 1H, $J = 9.33$ Hz, H-2), 4.75, 4.58 (ABq, 2H, $J = 11.40$ Hz, PhCH₂), 4.57 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.96$ Hz, H-1), 3.93 (m, 1H, H-6a), 3.72 (dt, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.00$ Hz, $J_{4,OH} = 1.98$ Hz, H-4), 3.70 (br t, 1H, $J = 8.82$ Hz, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.66 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.49 (br s, 1H, OH-4), 2.43 (s, 3H, PhMe), 2.13 (br s, 1H, OH-6), 1.53 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.30-1.20 [m, 18H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [br t, 3H, $J = 5.05$ Hz, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃].

2-Naphthylmethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranoside (79).

化合物 (76) (4.81 g, 7.80 mmol)を CH₂Cl₂ (47 mL)と MeOH (47 mL)に溶解し, CSA (371 mg, 1.60 mmol)を加え室温で 5 日間攪拌した後に, Et₃N を加えて反応液を中和した. 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:6)で精製し, 79 (3.14 g)を収率 76%で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.89 (m, 2H, Ar H), 7.76 (m, 1H, Ar H), 7.63 (br s, 1H, Ar H), 7.60 (m, 1H, Ar H), 7.54 (m, 1H, Ar H), 7.46-7.40 (m, 2H, Ar H), 7.27-7.17 (m, 8H, Ar H), 5.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.98$, $J_{2,3} = 9.42$ Hz, H-2), 5.00, 4.79 (ABq, 2H, $J = 12.87$ Hz, ArCH₂), 4.71, 4.72 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, ArCH₂), 4.62 (d, 1H, H-1), 3.95 (m, 1H, H-6a), 3.83 (m, 1H, H-6b), 3.75 (dt, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.36$, $J_{4,OH} = 3.82$, H-4) 3.61 (br t, 1H, $J = 9.24$, H-3), 3.40 (m, 1H, H-5), 2.31 (m, 1H, OH-4), 2.03 (m, 1H, OH-6).

Allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranoside (80).

NIS (114.0 mg, 506.7 μmol)と AgOTf (20.5 mg, 79.8 μmol) を CH₂Cl₂ (5.0 mL)に懸濁させ, MS4A (102 mg)を加え, 室温で 1 時間攪拌した. この懸濁液を-20 °C に冷却し, 75 (152.7 mg, 241.3 μmol)と allyl alcohol (49 μL, 0.72 mmol)の CH₂Cl₂ (4.0 mL)溶液を滴下して室温まで連続的に昇温しながら 8 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水と 1 M Na₂S₂O₃ を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲル

カラム (Wakogel C-300, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~3:1)で精製し, **77** の粗生成物 (130.4 mg)を得た. この粗生成物を CH₂Cl₂ (1.3 mL)と MeOH (1.3 mL)に溶解し, CSA (19.7 mg, 84.8 μmol)を加え室温で 3 日間攪拌した. 反応を Et₃N で停止し, 減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:4)で精製し, **80** (4.53 g)を **75** から 2 工程, 収率 79%で得た. $[\alpha]_D +9.86$ (*c* 2.07, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H(CDCl₃): 7.95 (br d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar H), 7.26 (m, 2H, Ar H), 7.23–7.19 (m, 5H, Ar H), 5.74 (m, 1H, CH=), 5.26 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 8.04 Hz, *J*_{2,3} = 9.36 Hz, H-2), 5.20 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.09 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.73, 4.61 (ABq, 2H, *J* = 11.46 Hz, PhCH₂), 4.61 (d, 1H, H-1), 4.16 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.08 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.92 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 3.54 Hz, *J*_{gem} = 11.80 Hz, H-6a), 3.82 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 4.74 Hz, H-6b), 3.76 (br t, 1H, *J* = 9.24 Hz, H-4), 3.68 (br t, 1H, *J* = 9.18 Hz, H-3), 3.27 (ddd, *J*_{4,5} = 9.54 Hz, H-5), 2.76 (br s, 1H, OH-4), 2.42 (s, 3H, PhMe), 2.32 (br s, 1H, OH-6). ¹³C-NMR δ_C(CDCl₃): 165.41 (CO), 143.89 (C_{quat}. Ar), 138.00 (C_{quat}. Ar), 133.74 (CH=), 129.88 (Ar), 129.16 (Ar), 128.40 (Ar), 128.08 (Ar), 127.77 (Ar), 127.20 (C_{quat}. Ar), 117.30 (CH₂=), 100.16 (C-1), 82.30 (C-3), 75.51 (C-5), 74.50 (PhCH₂), 73.44 (C-2), 70.50 (C-4), 69.97 (OCH₂), 62.23 (C-6), 21.70 (PhMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₄H₂₈O₇Na, 451.1727; found, 451.1730.

Dodesyl 3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (81).

化合物 (**78**) (147.2 mg, 257.0 μmol)を DMF (1 mL)に溶解し, TBDPSCl (88 μL, 0.39 mmol)と imidazole (45.4 mg, 667 μmol)を加えて室温で終夜攪拌した. 反応液を直接ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)により精製し, **81** (206.3 mg)を収率 99%で得た. $[\alpha]_D -4.16$ (*c* 1.25, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H(CDCl₃): 7.95 (m, 2H, ArH), 7.72–7.73 (m, 7H, ArH), 7.26 (m, 2H, ArH), 7.20 (m, 3H, ArH), 5.28 (br t, 1H, *J* = 9.54 Hz, H-2), 4.74, 4.69 (ABq, 2H, *J* = 11.40 Hz, PhCH₂), 4.52 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.92 Hz, H-1), 3.94 (m, 2H, H-6ab), 3.90 (br t, 1H, *J* = 10.01 Hz, H-4), 3.70 (t, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.00 Hz, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.79 (br t, 1H, *J* = 1.62 Hz, OH-4), 2.66 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.42 (s, 3H, PhMe), 1.53 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.29–1.17 [m, 18H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [m, 3H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]. ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₉H₆₆O₆SSiNa, 833.4242; found, 833.4243.

Allyl 3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranoside (82).

化合物 (**79**) (841.1 mg, 1.963 mmol)を DMF (6.5 mL)に溶解し, TBDPSCl (760 μL, 2.92 mmol)と imidazole (389.6 mg, 5.723 mmol)を加えて室温で 7 時間攪拌した. 反応液に EtOAc と brine を加え, 常法に従って EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane, *n*-hexane-EtOAc = 10:1~1:1)で精製し, **82** (1.234 g)を収率 94%で得た. $[\alpha]_D +16$ (*c* 0.56, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H(CDCl₃): 7.95 (m, 2H, ArH), 7.70 (m, 4H, ArH), 7.46–7.38 (m, 6H, ArH), 7.25 (m, 3H, ArH), 7.21 (m, 4H, ArH), 5.74

(m, 1H, CH=), 5.27 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.98$ Hz, $J_{2,3} = 9.45$ Hz, H-2), 5.18 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.07 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.68, 4.74 (ABq, 2H, $J = 11.49$ Hz, PhCH_2), 4.58 (d, 1H, H-1), 4.27 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.05 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 3.94 (d, 2H, $J_{5,6} = 4.68$ Hz, H-6ab), 3.87 (dt, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.18$ Hz, $J_{4,\text{OH}} = 2.22$ Hz, H-4), 3.69 (br t, 1H, $J = 9.18$ Hz, H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.74 (d, 1H, OH-4), 2.43 (s, 3H, PhMe), 1.07 (s, 9H, $\text{SiPh}_2\text{CMe}_3$). ESI-HRMS m/z $[(M+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{SiNa}$, 689.2905; found, 689.2907.

Methyl {dodecyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranosyl}uronate (83).

化合物 (78) (492.8 mg, 860.3 μmol) を CH_2Cl_2 (18 mL) と H_2O (9 mL) に溶解し, 0°C で TEMPO (29.1 mg, 186 mmol) と BAIB (556.5 g, 1.728 mmol) を加え, 7 時間攪拌した. 反応液に 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を toluene (33 mL) と MeOH (11 mL) に溶解し, 0°C で TMSCHN_2 の 2 M Et_2O 溶液 (860 μL) を加え 20 分間攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) により精製し, **83** (355.0 mg) を収率 69% で得た. $[\alpha]_D -5.7$ (c 0.84, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.92 (m, 2H, Ar H), 7.26 (m, 2H, Ar H), 7.18 (m, 5H, Ar H), 5.27 (br t, 1H, $J = 9.60$ Hz, H-2), 4.74 (s, 1H, PhCH_2), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.96$ Hz, H-1), 4.03 (m, 1H, H-4), 3.92 (, 1H, $J_{4,5} = 9.78$ Hz, H-5), 3.83 (s, 3H, COOMe), 3.72 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.97$ Hz, H-3), 3.02 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}} = 2.52$ Hz, OH-4), 2.67 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 2.43 (s, 3H, PhMe), 1.54 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.30-1.20 [m, 18H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 0.88 [br t, 3H, $J = 8.37$ Hz, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]. ESI-HRMS m/z $[(M+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{SNa}$, 623.3013; found, 623.2990.

Methyl {2-naphthylmethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}uronate (84).

化合物 (79) (203.6 g, 385.2 μmol) を CH_2Cl_2 (2.2 mL) と H_2O (1.1 mL) に溶解し, 0°C で触媒量の TEMPO と BAIB (315.9 g, 980.8 μmol) を加え, 2.5 時間攪拌した. 反応液に 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え, CH_2Cl_2 で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を toluene (13.5 mL) と MeOH (4.5 mL) に溶解し, 0°C で TMSCHN_2 の 2 M Et_2O 溶液 (390 μL) と AcOH (22 μL , 0.38 mmol) を加え 20 分間攪拌した. 反応液に AcOH を泡が出なくなるまで加えたのち, 反応液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:1) で精製して, **84** (185.9 mg) を収率 87% で得た. $[\alpha]_D -4.4$ (c 0.90, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.43 (m, 2H, Ar H), 7.26-7.21 (m, 4H, Ar H), 7.16 (m, 4H, Ar H), 4.84-4.53 (m, 6H, Ar H), 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.80$ Hz, $J_{2,3} = 11.30$ Hz, H-2), 5.03, 4.80 (ABq, 2H, $J = 12.90$ Hz, ArCH_2), 4.70 (s, 2H, ArCH_2), 4.61 (d, 1H, H-1), 4.07 (dt, 1H, $J_{4,5} = 9.72$ Hz, $J_{4,\text{OH}} = 2.58$ Hz, H-4), 3.86 (s, 3H, COOMe), 3.63 (br t, 1H, $J = 9.59$ Hz, H-3), 2.96 (br t, 1H, $J = 2.58$ Hz, OH-4), 2.46 (s, 3H, PhMe), ESI-HRMS m/z $[(M+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{S}_3\text{Na}$, 579.1989; found, 579.1987.

Methyl {allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}uronate (85).

化合物 (80) (1.17 g, 2.74 mmol) を CH_2Cl_2 (14 mL) と H_2O (7 mL) に溶解し, 0 °C で TEMPO (86.6 mg, 554 μmol) と BAIB (2.21 g, 6.87 mmol) を加え, 1.5 時間攪拌した. 反応液に 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を toluene (78 mL) と MeOH (26 mL) に溶解し, 0 °C で TMSCHN_2 の 2 M Et_2O 溶液 (5.1 mL) と AcOH (190 μL , 3.30 μmol) を加え 2 時間攪拌した. 反応液に AcOH を泡が出なくなるまで加えたのち, 反応液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~1:1) で精製して, **85** (953 mg) を収率 76% で得た. $[\alpha]_{\text{D}} +12.4$ (c 3.73, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.91 (br d, 2H, $J = 8.22$ Hz, Ar H), 7.25 (br d, 2H, $J = 8.04$ Hz, Ar H), 7.21–7.15 (m, 5H, Ar H), 5.74 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.28 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.62$ Hz, $J_{2,3} = 9.06$ Hz, H-2), 5.21 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=\text{}$), 5.10 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=\text{}$), 4.74 (s, 2H, PhCH_2), 4.63 (d, 1H, H-1), 4.32 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.11–4.05 (m, 2H, H-4, $1/2\text{OCH}_2$), 3.92 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.72$ Hz, H-5), 3.84 (s, 3H, COOMe), 3.71 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.06$ Hz, H-3), 3.07 (br t, 1H, $J = 2.52$ Hz, OH-4), 2.43 (s, 3H, PhMe). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 169.76 (CO), 165.14 (CO), 143.92 (C_{quat} , Ar), 137.85 (C_{quat} , Ar), 133.37 ($\text{CH}=\text{}$), 129.88 (Ar), 129.13 (Ar), 128.35 (Ar), 128.06 (Ar), 127.74 (Ar), 127.06 (C_{quat} , Ar), 117.63 ($\text{CH}_2=\text{}$), 100.18 (C-1), 80.90 (C-3), 74.39 (C-5), 74.31 (PhCH_2), 72.83 (C-2), 71.88 (C-4), 69.94 (OCH_2), 52.84 (COOMe), 21.71 (PhMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$, 479.1676; found, 479.1677.

tert-Butyldimethylsilyl 2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranoside (88).

tert-Butyldimethylsilyl 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-galactopyranoside (86⁷¹), 4.83 g, 11.9 mmol) の DMF (150 mL) 溶液に, 0 °C で Ag_2O (5.49 g, 23.7 mmol) と KI (1.98 g, 11.9 mmol) と 2-(bromomethyl)naphthalene (5.34 g, 24.1 mmol) を加え, 室温まで連続的に昇温させながら終夜攪拌した. この懸濁液に MeOH を加え, 1.5 時間攪拌した後にセライトろ過し, 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え, 常法により EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, n -hexane-EtOAc = 30:1~1:1) で精製し, *tert-butyldimethylsilyl 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranoside* (4.29 g) を収率 66% で得た. 得られた *tert-butyldimethylsilyl 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranoside* の一部 (2.93 g, 5.35 mmol) と Et_3SiH (1.7 mL, 11 μmol) の CH_2Cl_2 (260 mL) 溶液に MS4A (10.49 g) を加え, 1 時間攪拌した. この懸濁液に -78 °C で PhBCl_2 (1.6 μL , 12 mmol) を加えて 1.5 時間攪拌した. 反応液に Et_3N (1.7 mL, 12 mmol) を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1) で精製し, **88** (2.88 g) を収率 98% で得た. $[\alpha]_{\text{D}} -49.9$ (c 2.79, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.88–7.83 (m, 4H, Ar H), 7.54 (m, 1H, Ar H), 7.49 (m, 2H, Ar H), 7.33–7.28 (m, 5H, Ar H), 4.95, 4.66 (ABq, 2H, $J = 11.82$ Hz, ArCH_2), 4.90,

4.87 (ABq, 2H, $J = 12.00$ Hz, ArCH₂), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.62$ Hz, H-1), 3.79 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.38$ Hz, H-2), 3.74 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.76$ Hz, H-4), 3.73 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 7.11$ Hz, $J_{gem} = 11.24$ Hz, $J_{6a,OH} = 3.99$ Hz, H-6a), 3.47 (ddd, 1H, $J_{5,6b} = 5.46$ Hz, $J_{6a,OH} = 8.69$ Hz, H-6b), 3.32 (dd, 1H, H-3), 3.31 (dd, 1H, H-5), 1.40 (dd, 1H, OH-6), 0.93 (s, SiMe₂CMe₃), 0.14 (s, SiMe₂CMe₃). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 138.02 (C_{quat}. Ar), 135.16 (C_{quat}. Ar), 133.27 (C_{quat}. Ar), 133.13 (C_{quat}. Ar), 128.64 (Ar), 128.55 (Ar), 128.43 (Ar), 128.12 (Ar), 127.96 (Ar), 127.78 (Ar), 126.72 (Ar), 126.31 (Ar), 126.14 (Ar), 125.78 (Ar), 97.61 (C-1), 80.44 (C-3), 75.01 (C-5), 74.30 (ArCH₂), 73.03 (ArCH₂), 71.73 (C-4), 65.90 (C-2), 61.85 (C-6), 25.68 (SiMe₂CMe₃), 18.03 (SiMe₂CMe₃), -4.12 (1/2SiMe₂CMe₃), -5.06 (1/2SiMe₂CMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₀H₃₉N₃O₅SiNa, 572.2551; found, 572.2545.

tert-Butyldimethylsilyl 3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranoside (**89**).

化合物 (**86**) (17.66 g, 43.33 mmol) の DMF (540 mL) 溶液に, 0 °C で Ag₂O (20.12 g, 86.83 mmol) と KI (7.17 g, 43.2 mmol) と allyl bromide (7.5 mL, 86 mmol) を加え, 室温まで連続的に昇温させながら終夜撹拌した. この懸濁液に MeOH を加え, セライトろ過し, 1 M Na₂S₂O₃ を加え, EtOAc で抽出した. 常法により後処理を行い, 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:1) で精製した. 得られた *tert*-butyldimethylsilyl 3-O-allyl-2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranoside の粗生成物 (16.23 g) を toluene (740 mL) に溶解させ, BH₃·NMe₃ の 1.0 M toluene 溶液 (77 mL) と MS4A (20.28 g) を加え, 室温で 1.5 時間撹拌した. この懸濁液に AlCl₃ (9.49 g, 71.1 mmol) を加えて 1 時間撹拌し, 飽和重曹水を加えた後にセライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, **87** の粗生成物 (6.32 g) を得た. これを pyridine (140 mL) に溶解し, pivaloyl chloride (3.4 mL, 28 mmol) を加え, 終夜撹拌した. 反応液に MeOH (5.0 mL) を加え, 溶液を減圧濃縮した. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 100:1~5:1) で精製し, **89** (4.44 g) を 3 工程, 収率 19% で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.36-7.26 (m, 5H, Ar H), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94, 4.62 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, PhCH₂), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.68$ Hz, H-1), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 1.40$ Hz, $J_{gem} = 11.40$ Hz, H-6a), 4.10 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.71$ Hz, H-6b), 3.72 (br d, 1H, $J = 1.64$ Hz, H-4), 3.70 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.44$ Hz, H-2), 3.52 (m, 1H, H-5), 3.20 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.85$ Hz, H-3), 1.17 (s, 9H, COCMe₃), 0.93 (s, 9H, SiMe₂CMe₃), 0.14 (s, 3H, 1/2SiMe₂CMe₃), 0.14 (s, 3H, 1/2SiMe₂CMe₃).

3-O-Allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranose (**91**).

化合物 (**89**) (4.44 g, 8.33 mmol) を THF (130 mL) に溶解し, Bu₄NF の 1 M THF 溶液 (42

mL)と AcOH (4.8 mL, 83 mmol)を加え終夜撹拌した. 反応液を CHCl₃ 希釈し, brine で洗浄したのち常法に従って後処理した. 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:5)で精製して, **91** (3.20 g) を収率 92%で得, これ以上精製することなく次の反応に進めた.

2-Azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl-D-galactopyranose (92).

化合物 (**88**) (8.31 g, 15.1 mmol) を pyridine (190 mL)に溶解し, pivaloyl chloride (5.0 mL, 41 mmol)を加え, 6 時間撹拌した. 反応液に MeOH (5.0 mL)を加え, 溶液を減圧濃縮した. 得られた残渣を EtOAc で希釈し, 1 M HCl, 飽和重曹水, brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を THF (210 mL)に溶解し, Bu₄NF の 1 M THF 溶液 (60 mL)と AcOH (7.0 mL, 0.12 mol)を加え終夜撹拌した. 反応液を CHCl₃ 希釈し, brine で洗浄したのち常法に従って後処理した. 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:5)とゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製して, **91** (6.88 g) を 2 工程収率 88%で得た. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.86–7.81 (m, 6H, Ar H), 7.55–7.52 (m, 1.5H, Ar H), 7.51–7.47 (m, 3H, Ar H), 7.33–7.29 (m, 6H, Ar H), 7.28–7.25 (m, 1.5H, Ar H), 5.33 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.30 Hz, H-1α), 4.97, 4.90 (ABq, 2H, *J* = 11.70 Hz, ArCH₂α), 4.96, 4.86 (ABq, 2H, *J* = 11.94 Hz, ArCH₂α), 4.95, 4.60 (ABq, 1H, *J* = 11.28 Hz, ArCH₂β), 4.93, 4.56 (ABq, 1H, *J* = 11.16 Hz, ArCH₂β), 4.48 (d, 0.5H, *J*_{1,2} = 7.98 Hz, H-1β), 4.23 (dd, 0.5H, *J*_{5,6a} = 6.36 Hz, *J*_{gem} = 11.16 Hz, H-6aβ), 4.18 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 8.85 Hz, *J*_{gem} = 13.29 Hz, H-6aα), 4.13–4.08 (m, 2.5H, H-5α, H-6bα, H-6bβ), 4.23 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.53 Hz, *J*_{3,4} = 2.46 Hz, H-3α), 3.99 (dd, 1H, H-2α), 3.86 (br d, 1H, *J* = 1.80 Hz, H-4α), 3.81 (dd, 0.5H, *J*_{2,3} = 10.32 Hz, H-2β), 3.71 (br d, 0.5H, *J* = 2.34 Hz, H-4β), 3.53 (br t, 0.5H, *J* = 6.45 Hz, H-5β), 3.41 (dd, 0.5H, *J*_{3,4} = 2.76 Hz, H-3β), 1.11 (s, 9H, COCMe₃α), 1.10 (s, 4.5H, COCMe₃β). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 178.13 (COCMe₃), 178.11 (COCMe₃), 137.99 (C_{quat}. Ar), 137.87 (C_{quat}. Ar), 134.97 (C_{quat}. Ar), 134.88 (C_{quat}. Ar), 133.30 (C_{quat}. Ar), 133.25 (C_{quat}. Ar), 133.17 (C_{quat}. Ar), 128.48 (Ar), 128.45 (Ar), 128.16 (Ar), 128.09 (Ar), 127.99 (Ar), 127.94 (Ar), 127.90 (Ar), 127.78 (Ar), 127.76 (Ar), 126.88 (Ar), 126.86 (Ar), 126.37 (Ar), 126.30 (Ar), 126.22 (Ar), 126.16 (Ar), 125.85 (Ar), 125.80 (Ar), 96.59 (C-1β), 92.44 (C-1α), 80.61 (C-3β), 77.31 (C-3α), 74.93 (ArCH₂), 74.84 (ArCH₂), 73.87 (C-4α), 73.13 (ArCH₂), 72.83 (ArCH₂), 72.68 (C-4β), 72.61 (C-5β), 68.74 (C-5α), 64.82 (C-2β), 62.66 (C-6α), 62.53 (C-6β), 60.40 (C-2α), 38.70 (COCMe₃), 38.68 (COCMe₃), 27.10 (COCMe₃), 27.07 (COCMe₃). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₉H₃₃N₃O₆Na, 542.2262; found, 542.2257.

3-O-Allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-α and β-D-galactopyranosyl-trichloroacetimidate (93α, 93β).

化合物 (**91**) (3.20 g, 7.63 mmol) を CH₂Cl₂ (50 mL)に溶解し, 0 °C で CCl₃CN (6.9 mL, 69 mmol)と DBU (450 μL, 3.01 mmol)を加え, 室温で 1 時間撹拌した. 反応液を直接シリカ

ゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~2:1)で精製し, **93a** (3.07 g)と **93b** (385 mg)をそれぞれ収率 83%と 13%で得た. **93a**: $[\alpha]_D +88$ (*c* 0.79, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.68 (s, 1H, NH), 7.38-7.30 (m, 5H, Ar H), 6.39 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.48$ Hz, H-1), 6.01 (m, 1H, CH=), 5.40 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.28 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.97, 4.61 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, PhCH₂), 4.30 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.21 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 7.59$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.43$ Hz, H-6a), 4.17-4.11 (m, 3H, H-2, H-5, H-6b), 4.00 (br d, 1H, $J = 1.50$ Hz, H-4), 3.94 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.59$ Hz, $J_{3,4} = 2.55$ Hz, H-3), 1.14 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₃H₂₉N₄O₆Cl₃Na, 585.1045; found, 585.1044.

93b: $[\alpha]_D +4.35$ (*c* 1.70, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.66 (s, 1H, NH), 7.38-7.30 (m, 5H, Ar H), 5.97 (m, 1H, CH=), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.58$ Hz, H-1), 5.38 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.27 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.97, 4.63 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, PhCH₂), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.90$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.22$ Hz, H-6a), 4.23 (m, 2H, OCH₂), 4.13 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.91$ Hz, H-6b), 4.04 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.20$ Hz, H-2), 3.82 (d, 1H, $J_{3,4} = 1.98$ Hz, H-4), 3.72 (br t, 1H, $J = 6.36$ Hz, H-3), 3.41 (dd, 1H, H-5), 1.16 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₃H₂₉N₄O₆Cl₃Na, 585.1045; found, 585.1045.

2-Azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl- α and β -D-galactopyranosyl-trichloroacetimidate (94a, 94b).

化合物 (**92**) (188.9 mg, 363.6 μ mol) を CH₂Cl₂ (3.0 mL)に溶解し, 0 °C で CCl₃CN (330 μ L, 3.29 mmol)と DBU (22 μ L, 0.15 mmol)を加え, 室温で 3 時間攪拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:1)で精製し, **94a** (200.4 mg)と **94b** (31.9 mg)をそれぞれ収率 83%と 13%で得た. **94a**: $[\alpha]_D +69.6$ (*c* 4.26, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.66 (s, 1H, NH), 7.88-7.81 (m, 4H, Ar H), 7.54 (m, 1H, Ar H), 7.50 (m, 2H, Ar H), 7.35-7.27 (m, 5H, Ar H), 6.42 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.48$ Hz, H-1), 4.97, 4.61 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, ArCH₂), 4.96, 4.94 (ABq, 2H, $J = 11.58$ Hz, ArCH₂), 4.24 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.56$ Hz, H-2), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 8.73$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.51$ Hz, H-6a), 4.14-4.10 (m, 2H, H-5, H-6b), 4.09 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.58$ Hz, H-3), 4.00 (br d, 1H, $J = 1.80$ Hz, H-4), 1.11 (s, 9H, COCMe₃). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 178.11 (CO), 160.56 (C=N), 137.69 (C_{quat}. Ar), 134.54 (C_{quat}. Ar), 133.28 (C_{quat}. Ar), 133.17 (C_{quat}. Ar), 128.52 (Ar), 128.50 (Ar), 128.09 (Ar), 128.05 (Ar), 127.99 (Ar), 127.77 (Ar), 126.96 (Ar), 126.37 (Ar), 126.25 (Ar), 125.78 (Ar), 95.20 (C-1), 91.00 (CCl₃), 77.36 (C-3), 74.85 (ArCH₂), 73.26 (C-4), 72.71 (ArCH₂), 71.78 (C-5), 63.38 (C-6), 59.21 (C-2), 38.68 (COCMe₃), 27.09 (COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₁H₃₃Cl₃N₄O₆Na, 685.1363; found, 685.1354.

94b: $[\alpha]_D -3.09$ (*c* 1.88, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.66 (s, 1H, NH), 7.88-7.82 (m, 4H, Ar H), 7.54 (m, 1H, Ar H), 7.52-7.48 (m, 2H, Ar H), 7.36-7.28 (m, 5H, Ar H), 5.55 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.46$ Hz, H-1), 4.98, 4.63 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, ArCH₂), 4.96, 4.90 (ABq, 2H, $J = 12.00$ Hz,

ArCH₂), 4.27 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.81$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.18$ Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.21$ Hz, H-2), 4.10 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.18$ Hz, H-6b), 3.74 (br d, 1H, $J = 2.04$ Hz, H-4), 3.67 (br t, 1H, $J = 6.51$ Hz, H-5), 3.50 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.82$ Hz, H-3), 1.10 (s, 9H, COCMe₃). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 177.98 (CO), 161.23 (C=N), 134.76 (C_{quat}. Ar), 133.24 (C_{quat}. Ar), 133.19 (C_{quat}. Ar), 128.53 (Ar), 128.50 (Ar), 128.28 (Ar), 128.04 (Ar), 127.96 (Ar), 127.80 (Ar), 126.95 (Ar), 126.42 (Ar), 126.28 (Ar), 125.79 (Ar), 97.04 (C-1), 90.57 (CCl₃), 80.59 (C-3), 74.96 (ArCH₂), 73.32 (C-5, ArCH₂), 72.52 (C-4), 62.64 (C-2), 62.21 (C-6), 38.68 (COCMe₃), 27.06 (COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₁H₃₃Cl₃N₄O₆Na, 685.1363; found, 685.1358.

2-Azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- α -D-galactopyranosyl-trichloroacetimidate (95).

化合物 (86) (8.84 g, 21.69 mmol) の DMF (270 mL) 溶液に, 0 °C で Ag₂O (10.05 g, 43.37 mmol) と KI (3.44 g, 21.5 mmol) と 2-(bromomethyl)naphthalene (9.52 g, 43.1 mmol) を加え, 室温まで連続的に昇温させながら終夜撹拌した. この懸濁液をセライトろ過し, 1 M Na₂S₂O₃ を加え, 常法により EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:1) で精製した. 得られた粗生成物 (8.87 g) を THF (220 mL) に溶解し, 1 M Bu₄NF の THF 溶液 (73 mL) と AcOH (5.0 mL, 87 mmol) を加え 5 時間撹拌した. 反応液を CHCl₃ 希釈し, brine で洗浄したのち常法に従って後処理した. 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 10:1~1:10, EtOAc) で精製し, 化合物 (86) から 2 工程, 収率 67% で *2-Azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl- α -D-galactopyranose* (6.28 g, 14.5 mmol) を得た. これを CH₂Cl₂ (31 mL) に溶解し, 0 °C で CCl₃CN (7.3 mL, 72 mmol) と DBU (860 μ L, 5.76 mmol) を加え, 室温で 3 時間撹拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 5:1~1:4) で精製し, **95** (6.15 g) を収率 73% で得た. $[\alpha]_{\text{D}} +119$ (*c* 1.02, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 8.69 (s, 1H, =NH), 7.87 (br s, 1H, Ar H), 7.84 (m, 2H, Ar H), 7.78 (m, 1H, Ar H), 7.56 (m, 1H, Ar H), 7.53 (m, 2H, Ar H), 7.49 (m, 2H, Ar H), 7.38 (m, 3H, Ar H) 6.53 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.24$ Hz, H-1), 5.48 (s, 1H, PhCH), 4.97, 4.93 (ABq, 2H, $J = 12.15$ Hz, Naphthyl CH₂), 4.32 (d, 1H, $J_{5,6} = 2.58$ Hz, H-6a), 4.28 (m, 2H, H-2, H-4), 4.14 (m, 1H, H-5), 3.99 (dd, $J_{2,3} = J_{3,4} = 1.68$ Hz, H-3), 3.82 (d, 1H, $J_{5,6b} = 1.02$ Hz, H-5). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₆H₂₃N₄O₅Cl₃Na, 599.0626; found, 599.0626.

Dodecyl 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-levulinoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (97 β), 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-1-fluoro-3-O-levulinoyl- α -D-galactopyranose (98), dodecyl 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-levulinoyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (99), and dodesyl 3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl-

(1→4)-3-O-benzyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**100**).

2-Azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-levulinoyl- α -D-galactopyranosyl-trichloroacetimidate (**96**⁷²), 491.4 mg, 917.2 μ mol)と **81** (370.3 mg, 456.5 μ mol)を toluene (4.6 mL)に溶解し, MS4A (907.1 mg)を加え, 室温で 2 時間攪拌した. この懸濁液に -50 °C で BF₃·OEt₂ (17 μ L, 0.14 mmol)を加えて 1 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により EtOAc で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane, *n*-hexane-EtOAc = 50:1~1:1)とゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, **97** β (146.3 mg), **98** (98.2 mg), **99** (91.1 mg), **100** (31.9 mg)をそれぞれ収率 27, 27, 19, 10%で得た. **97** β : [α]_D -3.82 (*c* 1.65, CHCl₃). ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.93 (m, 2H, Ar H), 7.79-7.68 (m, 4H, Ar H), 7.53-7.37 (m, 9H, Ar H), 7.30 (m, 3H, ArH), 7.19 (m, 3H, ArH), 7.05 (m, 1H, ArH), 6.97 (m, 2H, ArH), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.32 (br t, 1H, *J* = 9.58 Hz, H-2), 5.09, 4.67 (ABq, 2H, *J* = 11.04 Hz, PhCH₂), 4.80 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28 Hz, H-1), 4.66 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.98, *J*_{3,4} = 3.48, H-3'), 4.52 (d, 1H, *J*_{1,2} = 10.02, H-1), 4.42 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 9.30, H-4), 4.24 (d, 1H, H-4'), 4.19 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 1.92 Hz, *J*_{gem} = 11.52 Hz, H-6a), 4.07 (br d, 1H, *J* = 11.82 Hz, H-6b), 3.91 (m, 2H, H-2', H-6'b), 3.48 (br t, 1H, *J* = 8.80 Hz, H-5'), 2.83-2.60 [m, 6H, COCH₂CH₂CO, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.43 (s, 3H, PhMe), 2.14 (s, 3H, COMe), 1.56 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.28-1.17 [m, 18H, COCMe₃, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.87 [br t, 3H, *J* = 4.56 Hz, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]. ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₆₇H₈₅N₃O₁₂SSiNa, 1206.5515; found, 1206.5516.

98: ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.51 (m, 2H, Ar H), 7.38 (m, 3H, Ar H), 5.81 (dd, 1H, *J*_{1,F} = 52.69 Hz, *J*_{1,2} = 2.46 Hz, H-1), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.32 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.98 Hz, *J*_{3,4} = 3.24 Hz, H-3), 4.50 (br d, 1H, *J* = 3.12 Hz, H-4), 4.31 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 1.62 Hz, *J*_{gem} = 11.78 Hz, H-6a), 4.08-4.00 (m, 2H, H-2, H-6b), 3.98 (br t, 1H, *J* = 4.92 Hz, H-5), 2.79 (m, 2H, COCH₂), 2.67 (m, 2H, COCH₂), 2.13 (s, 3H, COMe).

99: ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.51 (m, 2H, Ph), 7.38 (m, 3H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.82 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.26 Hz, *J*_{3,4} = 3.36 Hz, H-3), 4.35 (d, 1H, *J*_{1,2} = 10.02 Hz, H-1), 4.36 (br s, 1H, H-4), 4.32 (br d, 1H, *J* = 12.42 Hz, H-6a), 3.99 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 1.38 Hz, *J*_{gem} = 12.04 Hz, H-6b), 3.97 (br t, 1H, *J* = 10.11 Hz, H-2), 3.50 (br s, 1H, H-5), 2.83-2.63 [m, 6H, COCH₂CH₂CO, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.11 (s, 3H, COMe), 1.67 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.41-1.26 [m, 18H, COCMe₃, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.88 [br t, 3H, *J* = 6.99 Hz, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]. ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₀H₄₅N₃O₆SSNa, 598.2921; found, 598.2916.

100: [α]_D -13 (*c* 0.82, CHCl₃). ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.82-7.76 (m, 6H, Ar H), 7.66-7.61 (m, 6H, Ar H), 7.48-7.35 (m, 12H, Ar H), 7.21-7.15 (m, 7H, Ar H), 7.04 (m, 4H, Ar H), 6.94 (m, 1H, Ar H), 6.86 (m, 2H, Ar H), 5.27 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 8.16 Hz, *J*_{2,3} = 9.54 Hz, H-2), 5.20 (br t, 1H, *J* = 9.66 Hz, H-2'), 4.84, 4.72 (ABq, 2H, *J* = 11.58 Hz, PhCH₂), 4.81, 4.65 (ABq, 2H, *J* = 11.56

Hz, PhCH₂), 4.29 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.98$ Hz, H-1'), 4.29 (br t, 1H, $J = 9.18$ Hz, H-4'), 3.97 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.84-3.77 (m, 3H, H-6b, H-6'ab), 3.64 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.03$ Hz, H-3'), 3.59 (br t, 1H, $J = 9.15$ Hz, H-3), 3.46-3.40 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.02 (br d, 1H, $J = 9.54$ Hz, OH-4'), 2.62 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.40 (s, 3H, PhMe), 2.35 (s, 3H, PhMe), 1.46 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.29-1.04 [m, 27H, SiPh₂CMe₃, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 0.87 [br t, 3H, $J = 7.61$ Hz, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]. ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₈₆H₁₀₆O₁₂SSi₂Na, 1441.6836; found, 1441.6837.

Dodecyl 3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (101β), and 3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-1-fluoro-6-O-pivaloyl-α-D-galactopyranose (102).

Method A. 化合物 (93α) (96.9 mg, 172 μmol) と 81 (116 mg, 205 μmol) を toluene (1.5 mL) に溶解し, MS4A (125 mg) を加え, 室温で 1 時間攪拌した. この懸濁液に -50 °C で BF₃·OEt₂ (4.2 μL, 34 μmol) を加えて 7 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene) で精製し, crude の 101β (31.0 mg) を収率約 15% で得るとともに, 102 (56.4 mg) を収率 70% で得た.

Method B. 化合物 (93α) (147.4 mg, 261.4 μmol) と 81 (238.4 mg, 293.9 μmol) を toluene (1.0 mL) に溶解し, MS4A (96 mg) を加え, 室温で 5 時間攪拌した. この懸濁液に -78 °C で BF₃·OEt₂ (4.8 μL, 39 μmol) を加えて 4 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene) とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane, *n*-hexane-EtOAc = 50:1~1:1) で精製し, 101β (75.5 mg) と 102 (41.1 mg) をそれぞれ収率 24% と 37% で得た. 101β: [α]_D +13.8 (*c* 1.20, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.91 (m, 2H, Ar H), 7.77 (m, 4H, Ar H), 7.46-7.18 (m, 13H, Ar H), 7.08 (m, 3H, Ar H), 6.99 (m, 2H, Ar H), 6.00 (m, 1H, CH=), 5.37 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.27 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (br t, 1H, $J = 9.58$ Hz, H-2), 4.95, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, PhCH₂), 4.89, 4.58 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, PhCH₂), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.16$ Hz, H-1'), 4.50 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.08$ Hz, H-1), 4.29 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.42$ Hz, H-4), 4.21 (m, 3H, H-6'a, OCH₂), 4.08-4.00 (m, 3H, H-6'b, H-6ab), 3.80 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.26$ Hz, H-2'), 3.76 (br t, 1H, $J = 9.06$ Hz, H-3), 3.70 (br d, 1H, $J = 2.40$ Hz, H-4'), 3.45 (br d, 1H, $J = 9.60$ Hz, H-5), 3.42 (br t, 1H, $J = 6.42$ Hz, H-5'), 3.16 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.79$ Hz, H-3'), 2.68 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 2.41 (s, 3H, PhMe), 1.54 [m, 2H, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.30-1.12 [m, 27H, COCMe₃, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃], 1.06 (s, 9H, SiPh₂CMe₃), 0.87 [br t, 3H, $J = 7.08$ Hz, SCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]. ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₇₀H₉₃N₃O₁₁SSiNa, 1234.6192; found, 1234.6198.

102: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.38-7.29 (m, 5H, Ph), 6.00 (m, 1H, CH=), 5.64 (dd, 1H, $J_{1,2} = 2.64$ Hz, $J_{1,\text{F}} = 52.23$ Hz, H-1), 5.40 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.29 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.96, 4.59 (ABq, 2H, $J = 11.10$ Hz, PhCH_2), 4.28-4.19 (m, 2H, OCH_2), 4.23 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.96$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.34$ Hz, H-6a), 4.17 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.52$ Hz, H-6b), 4.09 (br t, 1H, H-5), 3.97 (br d, 1H, $J = 2.16$ Hz, H-4), 3.96 (m, 1H, H-2), 3.60 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.53$ Hz, $J_{3,4} = 2.55$ Hz, H-3), 1.19 (s, 3H, COCMe_3).

Methyl [3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl- α and β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{dodecyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranosyl}]uronate (103 α , 103 β).

化合物 (**93 α**) (100.4 mg, 178.1 μmol) と化合物 (**83**) (128.8 mg, 214.3 μmol) を toluene (680 μL) に溶解し, MS4A (103 mg) を加え, 室温で 1.5 時間攪拌した. この懸濁液に -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.6 μL , 53 μmol) を加えて 2.5 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene) とシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene, toluene-EtOAc = 200:1~40:1) で精製し, **103 α** (29.6 mg) と **103 β** (59.1 mg) をそれぞれ収率 16% と 34% で得た. **103 α** : $[\alpha]_{\text{D}} +48.71$ (c 1.09, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.94 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.26 (m, 5H, Ar H), 7.19-7.12 (m, 5H, Ar H), 6.01 (m, 1H, CH=), 5.40 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.34 (br t, 1H, $J = 9.39$, H-2), 5.27 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.89, 4.52 (ABq, 2H, $J = 10.95$ Hz, PhCH_2), 4.87, 4.68 (ABq, 2H, $J = 10.50$ Hz, PhCH_2), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.90$ Hz, H-1), 4.27 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.22-4.16 (m, 3H, H-4, H-6'a, $1/2\text{OCH}_2$), 4.09 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.64$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.74$ Hz, H-6'b), 4.04 (d, 1H, $J_{4,5} = 11.60$ Hz, H-5), 3.97 (br t, $J = 8.78$, H-3), 3.89 (br s, 1H, H-4'), 3.79 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.75 (m, 4H, H-5', COOMe), 2.68 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 2.41 (s, 3H, PhMe), 1.51 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.30-1.13 [m, 27H, COCMe_3 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 0.88 [br t, 3H, $J = 7.05$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]. ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{SNa}$, 1024.4964; found, 1024.4963.

103 β : $[\alpha]_{\text{D}} +9.44$ (c 1.79, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.87 (m, 2H, Ar H), 7.33-7.23 (m, 5H, Ar H), 7.22 (m, 2H, Ar H), 7.09-6.99 (m, 5H, ArH), 5.96 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.24 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.93, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, PhCH_2), 4.85, 4.59 (ABq, 2H, $J = 11.22$ Hz, PhCH_2), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.96$ Hz, H-1), 4.36 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1'), 4.22 (br t, 1H, $J = 9.15$ Hz, H-4), 4.17 (m, 2H, OCH_2), 4.05 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.60$ Hz, H-5), 4.40-4.98 (m, 2H, H-6'ab), 3.85 (s, 3H, COOMe), 3.78 (br t, 1H, $J = 8.84$, H-3), 3.72 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.49 (br t, 1H, $J = 6.57$, H-5'), 3.23 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.32$, $J_{3,4} = 2.82$, H-3'), 2.66 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 2.41 (s, 3H, PhMe), 1.51 [m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.29-1.17 [m, 18H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$], 1.14 (s, 9H, COCMe_3), 0.88 [br t, 3H, $J = 8.02$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]. ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{55}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{SNa}$, 1024.4964; found, 1024.4967.

2-Azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3-O-benzyl-6-O-tert-butyl-diphenylsilyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**104 β**), 3-O-allyl-2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-1-fluoro- α -D-galactopyranose (**105**), and N-{3-O-allyl-2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl}trichloroacetamide (**106**).

Method A. 化合物 (**95**) (151.5 mg, 262.2 μ mol)と化合物 (**82**) (434.7 mg, 651.8 μ mol)を toluene (1.3 mL)に溶解し, MS4A (329.3 mg)を加え, 室温で1時間攪拌した. この懸濁液に -50°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (26 μL)を加えて2時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene)とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, n -hexane-EtOAc = 30:1~1:2)で精製し, **104 β** (77.5 mg), **105** (34.5 mg), **106** (26.2 mg)をそれぞれ収率 27%, 30%, 19%で得た.

Method B. 化合物 (**95**) (189.8 mg, 328.5 μ mol)と化合物 (**82**) (537.8 mg, 806.4 μ mol)を CH_2Cl_2 (0.8 mL)と toluene (0.8 mL)に溶解し, MS4A (381 mg)を加え, 室温で1.5時間攪拌した. この懸濁液に -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (48 μL)を加えて5時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene)とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, n -hexane-EtOAc = 20:1~4:1)で精製し, **104 β** (79.8 mg), **105** (26.9 mg), **106** (75.9 mg)をそれぞれ収率 22, 19, 40%で得た. **104 β** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 0.64, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.91 (m, 2H, Ar H), 7.87-7.84 (m, 3H, Ar H), 7.80 (m, 1H, Ar H), 7.73 (m, 2H, Ar H), 7.69 (m, 1H, Ar H), 7.58 (m, 1H, Ar H), 7.52-7.49 (m, 4H, Ar H), 7.38 (m, 1H, Ar H), 7.34-7.29 (m, 5H, Ar H), 7.28-7.18 (m, 6H, Ar H), 7.04 (m, 1H, Ar H), 6.96 (m, 2H, Ar H), 5.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.46 (s, 1H, PhCH_2), 5.28 (dd, 1H, $J_{1,2} = 8.16$ Hz, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.30$ Hz, H-2), 5.18 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=\text{CH}_2$), 5.09, 4.72 (ABq, 2H, $J = 11.49$ Hz, Ar CH_2), 5.07 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=\text{CH}_2$), 4.91 (s, 2H, Ar CH_2), 4.73 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 4.58 (d, 1H, H-1), 4.35 (br t, 1H, $J = 9.24$ Hz, H-4), 4.32-4.26 (m, 3H, $1/2\text{OCH}_2$, H-6a, H-6'a), 4.09 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.48$ Hz, H-4'), 4.07 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.00 (br d, 1H, $J = 9.44$ Hz, H-6b), 3.92 (dd, 1H, $J_{2,3} = 1.56$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.36$ Hz, H-6'b), 3.83 (t, 1H, H-3), 3.43 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.54$ Hz, H-5), 3.55 (dd, 1H, H-3'), 3.10 (br s, 1H, H-5'), 2.43 (s, 3H, PhMe), 0.99 (s, 9H, $\text{SiPh}_2\text{CMe}_3$). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{64}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SiNa}$, 1104.4437; found, 1104.4437.

105: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.82 (m, 3H, Ar H), 7.79 (m, 1H, Ar H), 7.56-7.48 (m, 5H, Ar H), 7.38 (m, 3H, Ar H), 5.75 (dd, 1H, $J_{1,\text{F}} = 55.05$ Hz, $J_{1,2} = 2.28$ Hz, H-1), 5.46 (s, 1H, PhCH_2), 4.96, 4.90 (ABq, 2H, $J = 12.30$ Hz, Naphthyl CH_2), 4.27 (dd, 1H, $J_{5,6\text{a}} = 1.50$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.66$ Hz, H-6a), 4.25 (br d, 1H, $J = 1.32$ Hz, H-4), 4.07 (d, 1H, $J_{2,3} = 10.05$ Hz, H-2), 3.99 (m, 2H, H-3,6), 3.80 (br s, 1H, H-5). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{FNa}$, 458.1487; found, 458.1482.

106: $[\alpha]_D -44$ (c 0.80, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.86-7.78 (m, 4H, Ar H), 7.58-7.43 (m, 3H, Ar H), 7.51-7.47 (m, 2H, Ar H), 7.41-7.37 (m, 3H, Ar H), 7.21 (d, 1H, $J_{\text{NH}} = 9.30$ Hz, NH), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.99-4.92 (m, 3H, H-1, Naphthyl CH_2), 4.29 (dd, 2H, $J_{5,6a} = 1.26$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.54$ Hz, H-6a), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 1.65$ Hz, $J_{2,3} = 8.46$ Hz, H-2), 3.96 (br t, 1H, $J = 9.66$ Hz, H-2), 3.69 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.78$ Hz, $J_{3,4} = 3.42$ Hz, H-3), 3.49 (br d, 1H, $J = 0.84$ Hz, H-5). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_3\text{Na}$, 599.0626; found, 599.0602.

Methyl [2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- α -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate (107a), and 2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 1)-2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranoside (108).

化合物 (95) (122.8 mg, 212.5 μmol) と化合物 (85) (244.6 mg, 535.8 μmol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL) と toluene (0.5 mL) に溶解し, MS4A (269 mg) を加え, 室温で 1.5 時間攪拌した. この懸濁液に -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (42 μL) を加えて 7 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene) とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 20:1~1:1) で精製し, **107a** (86.5 mg), **108** (20.7 mg), **105** (22.8 mg) をそれぞれ収率 47, 23, 25% で得た. **107a**: $[\alpha]_D +1.2$ (c 0.68, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.94-7.93 (m, 2H, Ar H), 7.91-7.78 (m, 3H Ar H), 7.56-7.44 (m, 3H, Ar H), 7.39-7.31 (m, 3H, Ar H), 7.26-7.23 (m, 4H, Ar H), 7.21-7.10 (m, 4H Ar H), 5.43 (s, 1H, PhCH), 5.54 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.36$ Hz, H-1'), 5.72 (m, 1H, CH=), 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.32$ Hz, $J_{2,3} = 8.37$ Hz, H-2), 5.20 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.08 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.89 (s, 2H, Ar CH_2), 4.79, 4.67 (ABq, 2H, $J = 10.32$ Hz, Ar CH_2), 4.66 (d, 1H, H-1), 4.28 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.28 (br t, 1H, $J = 9.00$ Hz, H-4), 4.22 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.10$ Hz, H-4'), 4.19 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.48$ Hz, H-6'a), 4.04 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.03 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.48$ Hz, H-5), 3.97-3.92 (m, 4H, H-3, H-2', H-3', H-6'b), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.48 (br s, 1H, H-5'), 2.35 (s, 3H, PhMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{Na}$, 894.3208; found, 894.3209.

108: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.85-7.79 (m, 8H, Ar H), 7.57-7.48 (m, 10H, Ar H), 7.41-7.28 (m, 6H, Ar H), 5.50 (s, 2H, $\text{PhCH} \times 2$), 4.98 (d, 2H, $J_{1,2} = 9.42$ Hz, H-1, H-1'), 4.95, 4.57 (ABq, 4H, $J = 12.51$ Hz, Naphthyl $\text{CH}_2 \times 2$), 4.28 (dd, 2H, $J_{5,6a} = 1.38$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.54$ Hz, H-6a, H-6'a), 4.18 (br t, 2H, $J = 3.36$ Hz, H-4, H-4'), 4.99 (dd, 2H, $J_{5,6b} = 1.68$ Hz, H-6b, H-6'b), 3.97 (br t, 2H, $J = 9.66$ Hz, H-2), 3.67 (dd, 2H, $J_{2,3} = 10.78$ Hz, $J_{3,4} = 3.48$ Hz, H-3, H-3'), 3.48 (br d, 2H, $J = 1.02$ Hz, H-5, H-5').

Methyl [2-azido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-levulinoyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate (109a).

化合物 (96) (137.0 mg, 293.2 μmol)と化合物 (85) (293.2 mg, 642.3 μmol)を CH_2Cl_2 (0.6 mL)と toluene (0.6 mL)に溶解し, MS4A (313 mg)を加え, 室温で1.5時間攪拌した. この懸濁液に -78°C で $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (52 μL)を加えて6時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (S-X1, toluene)で精製し, **109a** (56.9 mg)を収率 27%で得た. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +79$ (c 0.73, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.95 (m, 1H, Ar H), 7.52-7.46 (m, 3H, Ar H), 7.39-7.43 (m, 4H, Ar H), 7.27-7.22 (m, 2H, Ar H), 7.22-7.20 (m, 2H, Ar H), 5.73 (m, 1H, CH=), 5.59 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.66$ Hz, H-1'), 5.50 (s, 1H, PhCH₂), 5.37 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.26$ Hz, $J_{2,3} = 8.46$ Hz, H-2), 5.26 (dd, 1H, $J_{2,3} = 11.16$ Hz, $J_{3,4} = 3.30$, H-3'), 5.21 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.11 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.77, 4.71 (ABq, 2H, $J = 10.41$ Hz, PhCH₂), 4.68 (d, 1H, H-1), 4.37 (br d, 1H, $J = 2.34$ Hz, H-4'), 4.36-4.18 (m, 3H, $1/2\text{OCH}_2$, H-4, H-6'a), 4.07-3.99 (m, 2H, $1/2\text{OCH}_2$, H-6'b), 4.06 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.42$ Hz, H-5), 3.97 (br t, 1H, $J = 8.61$ Hz, H-3), 3.91 (dd, 1H, H-2'), 3.86 (s, 3H, COOMe), 3.62 (br s, 1H, H-5'), 2.76 (m, 2H, COCH₂), 2.66 (m, 2H, COCH₂), 2.35 (s, 3H, PhMe), 2.12 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{Na})^+]$: calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{Na}$, 852.2950; found, 852.2950.

Methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate (110b).

化合物 (94a) (548.4 mg, 825.9 μmol)と化合物 (85) (1.033 g, 2.264 mmol)を CH_2Cl_2 (2.0 mL)と toluene (2.0 mL)に溶解し, MS4A (1.007 g)を加え, 1.5 時間攪拌した. この懸濁液に -78°C で $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (42 μL)を加えて5時間攪拌した. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (25 μL)を追加し, さらに 3 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl_3 で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH} = 1:1$)で精製し, **110b** (755.9 mg)を収率 96%で得た. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.01$ (c 1.81, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.87-7.81 (m, 6H, Ar H), 7.52-7.48 (m, 3H, Ar H), 7.40-7.23 (m, 5H, Ar H), 7.23 (br d, 2H, $J = 5.58$ Hz, Ar H), 7.21-7.05 (m, 3H, Ar H), 7.03-7.00 (m, 2H, Ar H), 5.73 (m, 1H, CH=), 5.23 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.50$ Hz, $J_{2,3} = 8.58$ Hz, H-2), 5.20 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.09 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.94, 4.46 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, ArCH₂), 4.91, 4.85 (ABq, 2H, $J = 11.94$ Hz, ArCH₂), 4.83, 4.61 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, ArCH₂), 4.67 (d, 1H, H-1), 4.37 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.10$ Hz, H-1'), 4.29 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.27 (br t, 1H, $J = 8.85$ Hz, H-4), 4.08 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.19$ Hz, H-5), 4.06 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 3.99 (m, 2H, H-6a', H-6b'), 3.84-3.77 (m, 2H, H-3, H-2'), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.66 (br d, 1H, $J = 2.16$ Hz, H-4'), 3.46 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.36$ Hz, $J_{5,6b} = 6.90$ Hz, H-5'), 3.34 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.32$ Hz, $J_{3,4} = 2.82$ Hz, H-3'), 2.41 (s, 3H, PhMe), 1.08 (s, 9H, COCMe₃). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 177.91 (CO), 169.06 (CO), 165.08 (CO), 143.73 (C_{quat} , Ar), 138.14 (C_{quat} , Ar), 134.94 (C_{quat} , Ar), 133.36 (CH=), 133.23 (C_{quat} , Ar),

133.13 (C_{quat}. Ar), 129.84 (Ar), 129.05 (Ar), 128.37 (Ar), 127.94 (Ar), 127.88 (Ar), 127.84 (Ar), 127.76 (Ar), 127.20 (Ar), 127.13 (Ar), 126.77 (Ar), 126.35 (Ar), 126.20 (Ar), 125.77 (Ar), 117.60 (CH₂=), 101.93 (C-1'), 100.10 (C-1), 80.52 (C-3'), 79.46 (C-3), 78.45 (C-4), 74.83 (ArCH₂), 74.47 (C-5), 74.23 (ArCH₂), 73.13 (ArCH₂), 72.85 (C-4'), 72.73 (C-2), 72.40 (C-5'), 69.85 (OCH₂), 63.70 (C-2'), 62.29 (C-6'), 52.73 (COOMe), 38.62 (CO₂Me₃), 27.06 (CO₂Me₃), 21.69 (PhMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₅₄H₅₉N₃O₁₃Na, 980.3946; found, 980.3933.

Methyl [3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl- α and β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{(2-naphthyl)methyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate (111 α , 111 β).

Method A. 化合物 (93 α) (496.0 mg, 879.7 μ mol)と化合物 (84) (1.068 g, 1.919 mmol)を CH₂Cl₂ (2.6 mL)と toluene (2.6 mL)に溶解し, MS4A (600 mg)を加え, 3.5 時間攪拌した. この懸濁液に-78 °C で BF₃·OEt₂ (21 μ L, 0.17 mmol)を加えて 1.5 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, 111 β (757.1 mg)を収率 90% で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応に進めた.

Method B. 化合物 (93 β) (192.3 mg, 341.0 μ mol)と化合物 (84) (384.2 mg, 690.3 μ mol)を CH₂Cl₂ (0.9 mL)と toluene (0.9 mL)に溶解し, MS4A (600 mg)を加え, 1.5 時間攪拌した. この懸濁液に-78 °C で BF₃·OEt₂ (12.6 μ L, 102 μ mol)を加えて 5.5 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, 111 α (47.6 mg)と 111 β (71.1 mg) をそれぞれ収率 14%と 22%で得た. 111 α : [α]_D +44 (c 0.66, CHCl₃). ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.86 (m, 2H, Ar H), 7.76 (m, 1H, Ar H), 7.64 (br s, 1H, Ar H), 7.61 (m, 1H, Ar H), 7.56 (m, 1H, Ar H), 7.47-7.40 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.25 (m, 6H, ArH), 7.21-7.14 (m, 7H, Ar H), 5.98 (m, 1H, CH=), 5.46 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.54 Hz, H-1'), 5.42 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 7.65 Hz, *J*_{2,3} = 8.22 Hz, H-2), 5.37 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.02, 4.77 (ABq, 2H, *J* = 12.84 Hz, ArCH₂), 4.87, 4.50 (ABq, 2H, *J* = 10.98 Hz, ArCH₂), 4.71, 4.66 (ABq, 2H, *J* = 10.29 Hz, ArCH₂), 4.68 (d, 1H, H-1), 4.29 (br t, 1H, *J* = 8.58 Hz, H-4), 4.19 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.16 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 7.77 Hz, *J*_{gem} = 10.71 Hz, H-6'a), 4.12 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.11 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 5.85 Hz, H-6'b), 4.08 (d, 1H, *J*_{4,5} = 8.94 Hz, H-5), 3.88 (br t, 1H, *J* = 3.81, H-3), 3.81 ((br s, 1H, H-4'), 3.78-3.72 (m, 3H, H-2', H-3', H-5'), 3.77 (s, 3H, COOMe), 2.44 (s, 3H, PhMe), 1.21 (s, 9H, CO₂Me₃). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₅₄H₅₉N₃O₁₃Na, 980.3940; found, 980.3939.

111 β : ¹H-NMR δ _H (CDCl₃): 7.79-7.73 (m, 3H, Ar H), 7.62 (br s, 1H, ArH), 7.59-7.52 (m, 2H, Ar H), 7.43 (m, 1H, ArH), 7.39 (m, 1H, Ar H), 7.32-7.18 (m, 6H, Ar H), 7.17 (m, 2H, Ar H),

7.10-6.98 (m, 5H, Ar H), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.34 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.52 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.26$ Hz, $J_{2,3} = 8.88$ Hz, H-2), 5.34 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.01, 4.76 (ABq, 2H, $J = 12.91$ Hz, ArCH₂), 4.91, 4.54 (ABq, 2H, $J = 11.31$ Hz, ArCH₂), 4.81, 4.58 (ABq, 2H, $J = 11.49$ Hz, ArCH₂), 4.57 (d, 1H, H-1), 4.36 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1'), 4.17 (m, 2H, OCH₂), 4.04 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.18$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.10$ Hz, H-6'a), 4.04 (d, 1H, $J_{4,5} = 8.36$ Hz, H-5), 4.00 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.66$ Hz, H-6'b), 3.87 (s, 3H, COOMe), 3.71 (m, 3H, H-3, H-2', H-4'), 3.50 (br d, 1H, $J = 6.45$ Hz, H-5'), 3.22 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.38$ Hz, $J_{3,4} = 2.82$ Hz, H-3'), 2.43 (s, 3H, PhMe), 1.14 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₅₄H₅₉N₃O₁₃Na, 980.3940; found, 980.3942.

Methyl [3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-O-trichloroacetimidoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (113).

化合物 (111β) (724.2 mg, 755.4 μmol) を CH₂Cl₂ (8.1 mL) と MeOH (0.9 mL) に溶解し, DDQ (515.7 mg, 2.272 mmol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈し, 飽和重曹水と brine で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 15:1~2:1) で精製し, 112 (329.2 mg) を収率 54% で得た. また, 未反応の 111β を 6% 回収した. 得られたヘミアセタールはこれ以上精製せず, 次の反応へ進めた. 得られた 112 の一部 (207.8 mg, 254.1 μmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し, 0 °C で CCl₃CN (130 μL, 1.30 mmol) と DBU (7.6 μL, 51 μmol) を加え 2.5 時間撹拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 30:1~6:1) で精製し, 113 (201.7 mg), を収率 82% で得た. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.57 (s, 1H, =NH), 7.82 (m, 2H, Ar H), 7.36-7.24 (m, 6H, Ar H), 7.20-7.15 (m, 5H, Ar H), 7.13-7.09 (m, 2H, Ar H), 6.60 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.60$ Hz, H-1), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.28 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.78$ Hz, H-2), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.28$ Hz, PhCH₂), 4.93, 4.70 (ABq, 2H, $J = 11.34$ Hz, PhCH₂), 4.52 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.90$ Hz, H-5), 4.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1'), 4.26 (br t, 1H, $J = 9.42$ Hz, H-4), 4.20-4.16 (m, 3H, OCH₂), 4.07 (dd, 1H, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6.48$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.10$ Hz, H-6'a), 4.02 (dd, 1H, H-6'b), 3.85 (s, 3H, COOMe), 3.75 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.38$ Hz, H-2'), 3.74 (br d, 1H, $J = 1.74$ Hz, H-4'), 3.50 (br t, 1H, $J = 5.30$ Hz, H-5'), 3.25 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.82$ Hz, H-3'), 2.40 (s, 3H, PhMe), 1.14 (s, 9H, COCMe₃).

Methyl [3-O-allyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzylloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (114).

化合物 (113) (201.7 mg, 209.6 μmol) と benzyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (125.6 mg, 643.4 μmol) を CH₂Cl₂ (9.7 mL) に溶解し, MSAW300 (330 mg) を加え, 1.5 時間撹拌した. こ

の懸濁液に $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ でTMSOTf (20 μL , 0.10 mmol)を加え、 $11\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで連続的に温度を上昇させながら 5.5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、常法により CHCl_3 で抽出し、後処理を行った。濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、**114** (757.1 mg)を収率 87%で得た。この化合物はこれ以上精製することなく次の反応に進めた。 $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.92 (m, 3H, Ar H), 7.36-7.25 (m, 11H, Ar H), 7.32-7.02 (m, 6H, Ar H), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$ =), 5.24 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2$ =), 5.17 (dd, 1H, $J_{1,2} = 8.04\text{ Hz}$, $J_{2,3} = 8.52\text{ Hz}$, H-2), 5.17 (br s, 1H, NHCbz), 5.02, 4.94 (ABq, 2H, $J = 13.02\text{ Hz}$, PhCH_2), 4.92, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.34\text{ Hz}$, PhCH_2), 4.83, 4.62 (ABq, 2H, $J = 11.34\text{ Hz}$, PhCH_2), 4.61 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.38\text{ Hz}$, H-1), 4.37 (d, 1H, H-1'), 4.26 (br t, 1H, $J = 8.73\text{ Hz}$, H-4), 4.18 (m, 2H, OCH_2), 4.08 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.12\text{ Hz}$, H-5), 4.06-4.02 (m, 2H, H-6'ab), 3.86 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.81 (s, 3H, COOMe), 3.78 (br t, 1H, $J = 8.52\text{ Hz}$, H-3), 3.76, 3.71 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.63 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.50 (br t, 1H, $J = 6.36\text{ Hz}$, H-5'), 3.37-3.26 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.22 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.35\text{ Hz}$, $J_{3,4} = 2.85\text{ Hz}$, H-3'), 2.36 (s, 3H, PhMe), 1.44 (s, 9H, COCMe_3).

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{2-(N-benzylloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate (115).

Method A. 化合物 (**114**) (180.5 mg, 181.4 μmol)をEtOAc (24 mL)に溶解し、AcOH (1.5 mL, 26 mmol)と Zn (1.189 g, 18.18 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した後に、この懸濁液に Ac_2O (1.9 mL, 20 mmol)を加え 30 分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧蒸留して得られた濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、*Methyl [2-acetamido-3-O-allyl-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{2-(N-benzylloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl- β -D-glucopyranosyl}]uronate* (188.9 mg)の粗生成物を得た。これを THF (4.0 mL)に溶解し、Ar 雰囲気下、 H_2 で活性化させた(1,5-cyclooctadiene)bis(methyldiphenylphosphine)iridium(I)PF₆の THF (1.5 mL)溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 H_2O (1.9 mL)と NaHCO_3 (312 mg, 3.72 μmol), I_2 (93.4 mg, 368 μmol)を加え、2.5 時間攪拌したのち、過剰の 1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え、 CHCl_3 で抽出した。常法により後処理を行い、シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 30:1~1:1. EtOAc-MeOH = 100:1~50:1)で精製し、**115** (134.4 mg)を **114** から 2 工程、収率 76%で得た。

Method B. 化合物 (**125**) (152.7 mg, 137.4 μmol)を CH_2Cl_2 (4.5 mL)と MeOH (1.5 mL)に溶解し、DDQ (63.4 mg, 279 μmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を CHCl_3 で希釈し、飽和重曹水と brine で洗浄した後、常法による後処理を行い、得られた濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl_3 -MeOH = 1:1)で精製し、**115** (102.4 mg)を収率 77%で得た。 $[\alpha]_{\text{D}} -6.90$ (c 1.42, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.83 (m, 2H, Ar H), 7.36-7.28 (m, 10H, Ar H),

7.15 (m, 3H, Ar H), 7.12-7.04 (m, 3H, Ar H), 7.11 (m, 1H, ArH), 6.89 (br s, 1H, NH-2'), 5.23 (br s, 1H, NHCBz) 5.20 (br s, 1H, OH-3'), 5.16 (t, $J_{1,2} = J_{2,3} = 8.34$, H-2), 5.07, 4.66 (ABq, 2H, $J = 11.64$ Hz, PhCH₂), 5.03, 4.96 (ABq, 2H, $J = 12.36$ Hz, PhCH₂), 4.56 (d, 1H, H-1), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.98$ Hz, H-1'), 4.09-3.98 (m, 4H, H-2', H-4, H-6'ab), 3.82 (m, 1H, 1/2 OCH₂CH₂N), 3.79 (s, 3H, COOMe), 3.75 (br t, 1H, $J = 8.31$ Hz, H-3), 3.68 (m, 2H, H-3', 1/2 OCH₂CH₂N), 3.54 (br t, 1H, $J = 6.32$ Hz, H-5'), 3.34 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 2.38 (s, 3H, PhMe), 2.11 (s, 3H, COMe), 1.14 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₅₂H₆₂N₂O₁₆Na, 993.3992; found, 993.4018.

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzyloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (116).

化合物 (115) (134.4 mg, 138.4 μmol)と benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (78 μL, 0.42 mmol)を CH₂Cl₂ (6.7 mL)に溶解し, MSAW300 (248 mg)を加え, 室温で 1.5 時間攪拌した. この懸濁液に-20 °C で TMSOTf (11 μL, 61 μmol)を加え, 室温まで連続的に温度を上昇させながら終夜攪拌した. 反応液を 0 °C に冷却し, benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (52 μL, 0.28 mmol)と TMSOTf (7.5 μL, 41 μmol)を追加し, さらに 5.5 時間攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)とシリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene, toluene-EtOAc = 5:1~1:5, EtOAc-MeOH = 100:1~10:1)で精製し, アミン (36.8 mg)の粗生成物を得た. これを MeOH (3.0 mL)と CH₂Cl₂ (3.0 mL)に溶解し, CSA (27.5 mg, 118 μmol)を加えて 2 時間攪拌した. 反応液を Et₃N (17 μL, 0.12 mmol)で中和した後に過剰の Ac₂O (3 drops)を加え攪拌した. 50 分後, 溶液を減圧蒸留して得られた残渣をシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene-EtOAc = 5:1~1:4)で精製し, 116 (57.5mg)を 115 から収率 39%で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応に進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.24 (m, 2H, Ar H), 7.37-7.22 (m, 12H, ArH), 7.18-7.01 (m, 3H, Ar H), 5.53 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.50$, NH-2'), 5.17 (m, 2H, H-2, NHCBz) 5.02, 4.93 (ABq, 2H, $J = 12.30$ Hz, PhCH₂), 4.93, 4.53 (ABq, 2H, $J = 11.65$ Hz, PhCH₂), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.32$, H-1'), 4.46, 4.53 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, PhCH₂), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.20$ Hz, H-1), 4.23 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.53$ Hz, H-4), 4.16 (dd, $J_{2,3} = 8.00$, $J_{3,4} = 3.90$, H-3'), 4.05-3.96 (m, 3H, H-5, H-6'ab), 3.83 (m, 1H, 1/2 OCH₂CH₂N), 3.78 (br t, 1H, $J = 7.80$, H-3), 3.63 (m, 2H, H-2', 1/2 OCH₂CH₂N), 3.53 (br t, 1H, $J = 6.57$, H-5'), 3.31 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 2.36 (s, 3H, PhMe), 1.95 (s, 3H, COMe), 1.14 (s, 9H, COCMe₃).

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-sulfo-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzyloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-sulfo-β-D-glucopyranosyl}]uronate,

disodium salt (117), and methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzoyloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-sulfo-β-D-glucopyranosyl}]uronate, sodium salt (118).

化合物 (116) (27.0 mg, 25.4 μmol)を THF (1.0 mL)と H₂O (0.1 mL)に溶解し, 0 °C で 1.25 M LiOH (205 μL)を加え終夜攪拌した. 反応液を減圧濃縮して揮発成分を除去したのち, MeOH (1.2 mL)と CH₂Cl₂ (0.4 mL)で希釈し, 室温で 0.5 M NaOH (0.1 mL)を加え, 11.5 時間反応させた. 反応液を AcOH で中和し, 減圧濃縮した. 濃縮残渣ををゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, *2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{allyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl}uronic acid* (19.5 mg)を収率 91%で得た. これを MeOH (0.8 mL)と toluene (0.2 mL)に溶解し, TMSCHN₂ の 2.0 M Et₂O 溶液(150 μL)と AcOH (1.6 μL, 28 μmol)を加え, 1 時間攪拌した. 泡が出なくなるまで AcOH を加えて反応を停止し, 反応液を減圧濃縮した. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, *methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzoyloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate* と *methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzoyloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate* の混合物 (18.3 mg)を得た. この混合物を DMF (1.4 mL)に溶解し, SO₃·NMe₃ (126 mg, 908 μmol)を加え 60 °C で終夜反応させた. 反応液を直接ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)とイオン交換樹脂 [Dowex 50Wx8 (Na⁺ form), MeOH-H₂O = 8:1]で精製し, 得られた残渣を HPLC (C18, 10%MeCN~90%MeCN)を用いて精製し, **117** (15.0 mg)と **118** (6.7 mg)をそれぞれ収率 60%と 30%で得た. 化合物 (**117**)はこれ以上精製することなく次の反応に進めた. **117**: ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.33 (m, 4H, Ar H), 7.26-7.20 (m, 8H, Ar H), 7.18-7.14 (m, 4H, Ar H), 7.11 (m, 1H, Ar H), 7.08-7.02 (m, 3H, Ar H), 4.96 (s, 2H, PhCH₂), 4.78, 4.66 (ABq, 2H, *J* = 10.95 Hz, PhCH₂), 4.78, 4.61 (ABq, 2H, *J* = 10.76 Hz, PhCH₂), 4.64 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.66 Hz, H-1), 4.61, 4.40 (ABq, 2H, *J* = 11.70 Hz, PhCH₂), 4.55 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.34 Hz, H-1'), 4.28 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.39 Hz, H-2), 4.18 (br t, 1H, *J* = 9.23 Hz, H-4), 4.09 (br t, 1H, *J* = 8.94 Hz, H-6'a), 4.04 (s, 1H, H-4'), 4.02-3.97 (m, 2H, H-2', H-6'b), 3.96 (d, 1H, *J*_{4,5} = 7.66 Hz, H-5), 3.75 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.68 (t, 1H, H-3), 3.64 (s, 3H, COOMe), 3.58-3.45 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.46 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.28-3.23 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 1.82 (s, 3H, COMe).

118: ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.52 (m, 3H, Ar H), 7.46-7.23 (m, 15H, Ar H), 7.16 (m, 3H, Ar H), 5.07, 5.04 (ABq, 2H, *J* = 11.18 Hz, PhCH₂), 4.94, 4.77 (ABq, 2H, *J* = 11.42 Hz, PhCH₂), 4.83, 4.55 (ABq, 2H, *J* = 11.40 Hz, PhCH₂), 4.75 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.78 Hz, H-1), 4.70 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.98 Hz, H-1'), 4.67, 4.49 (ABq, 2H, *J* = 11.73 Hz, PhCH₂), 4.39 (br t, 1H, *J* = 5.94 Hz, H-2), 4.24 (br t, 1H, *J* = 8.43 Hz, H-4), 3.98 (m, 1H, H-2'), 3.91 (br d, 1H, *J* = 2.40 Hz, H-4'), 3.83 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.75 (s, 3H, COOMe), 3.67 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.36, *J*_{3,4} = 5.79, H-3'), 3.56 (m,

1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.37-3.27 (m, 4H, H-5', H-6'a, OCH₂CH₂N), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.23 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.01$ Hz, $J_{gem} = 8.67$ Hz, H-6'b), 1.92 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₇H₅₅N₂O₁₇SNa₂, 997.3011; found, 997.3016.

Biotinylated CS-D disaccharide (120).

化合物 (117) (9.1 mg, 8.6 μmol) を H₂O (1.0 mL) に溶解し, 0 °C で触媒量の 0.5 M NaOH を加え, 1.5 時間攪拌した. 反応液を 50% AcOH で中和した. 反応液を減圧蒸留し, 得られた残渣を H₂O (1.0 mL) に溶解し, 触媒量の Pd/C を加え, H₂ 雰囲気下, 激しく攪拌しながら室温で 3 日間反応させたのちに反応液を綿栓ろ過し, 溶媒を減圧蒸留した. 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, H₂O) で精製し, 得られた残渣 (7.3 mg) を 1 M Na₃PO₄ と 0.15 M NaCl の混合溶媒 (0.5 mL) に溶解させ, NHS-PEG₄-biotin (6.3 mg, 11 μmol) を加えて終夜攪拌した. 反応溶液を直接ゲルろ過カラム (LH-20, H₂O) で精製し, 痕跡量の **120** を得た. ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₃₇H₆₀N₅O₂₅S₃Na₄, 1162.2325; found, 1162.2292.

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (121).

化合物 (110β) (232.9 mg, 242.9 μmol) を EtOAc (31 mL) に溶解し, Zn (1.59 g, 24.3 mmol) と AcOH (1.9 mL, 33 mmol) を加え 2 時間攪拌したのち, Ac₂O (3.5 mL, 37 mmol) を加えて終夜時間攪拌した. この懸濁液をセライトろ過したのち, ろ液を減圧濃縮し, 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, **121** (226.4 mg) を収率 96% で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応に進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.87-7.77 (m, 6H, Ar H), 7.51-7.43 (m, 3H, Ar H), 7.33-7.20 (m, 7H, Ar H), 7.13-7.00 (m, 5H, Ar H), 5.72 (m, 1H, CH=), 5.52 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.56$ Hz, NH-2'), 5.22 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.53$ Hz, $J_{2,3} = 8.42$ Hz, H-2), 5.18 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.09 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94, 4.55 (ABq, 2H, $J = 11.37$ Hz, ArCH₂), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 4.81, 4.65 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, ArCH₂), 4.81, 4.71 (ABq, 2H, $J = 11.82$ Hz, ArCH₂), 4.29-4.23 (m, 3H, H-3', H-4, 1/2 OCH₂), 4.05-3.99 (m, 3H, H-6'ab, 1/2OCH₂), 3.95 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.24$ Hz, H-5), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.76 (br t, 1H, $J = 8.52$ Hz, H-3), 3.73 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.58$ Hz, H-4'), 3.71 (m, 1H, H-2'), 3.53 (br t, 1H, $J = 6.57$, H-5'), 2.40 (s, 3H, PhMe), 1.95 (s, 3H, COMe), 1.09 (s, 9H, COCMe₃).

Methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{ 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-1-O-trichloroacetimidoyl-α-D-glucopyranosyl}]uronate (123).

触媒量の(1,5-cyclooctadiene)bis(methyldiphenylphosphine)iridium(I)PF₆を THF (6.6 mL)に懸濁し、H₂で活性化させた。この溶液に Ar 雰囲気下、THF (18 mL)に溶解した **121** (834.7 mg, 856.9 μmol)を加えた。室温で一時間攪拌したのち、H₂で活性化させた触媒量の(1,5-cyclooctadiene)bis(methyldiphenylphosphine)iridium(I)PF₆の THF (3.0 mL)溶液を追加し、1.5 時間反応させた。反応液を 0 °C に冷却し、H₂O (9.8 mL)と NaHCO₃ (1.440 g, 17.14 mmol), I₂ (441.5 mg, 1.740 mmol)を加え 2 時間攪拌したのち、過剰の 1 M Na₂S₂O₃を加え、CHCl₃で抽出した。常法により後処理を行い、シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 5:1~1:5)で精製し、**122** (751.7 mg)を収率 94%で得た。得られた **122**の一部 (220.2 mg, 235.5 μmol)を CH₂Cl₂ (3.9 mL)に溶解し、0 °C で CCl₃CN (170 μL, 1.69 mmol)と DBU (7.4 μL, 50 μmol)を加え 3 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:6)で精製し、**123** (206.3 mg)を収率 84%で得た。[α]_D +6.6 (*c* 0.74, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 8.54 (s, 1H, =NH), 7.84-7.77 (m, 6H, Ar H), 7.50-7.43 (m, 3H, Ar H), 7.33-7.22 (m, 4H, Ar H), 7.21-7.16 (m, 5H, Ar H), 7.08-7.04 (m, 3H, Ar H), 6.62 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.50 Hz, H-1), 5.60 (d, 1H, *J*_{2,NH} = 7.44 Hz, NH-2'), 5.28 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 9.66 Hz, H-2), 4.98 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28 Hz, H-1'), 4.95, 4.55 (ABq, 2H, *J* = 11.31 Hz, ArCH₂), 4.91, 4.72 (ABq, 2H, *J* = 11.46 Hz, ArCH₂), 4.80, 4.72 (ABq, 2H, *J* = 11.82 Hz, ArCH₂), 4.41 (d, 1H, *J* = 9.72 Hz, H-5), 4.36 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.95 Hz, *J*_{3,4} = 2.61 Hz, H-3'), 4.23 (br t, 1H, *J* = 9.24 Hz, H-4), 4.14 (br t, 1H, *J* = 9.24 Hz, H-3), 4.03 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 7.32 Hz, *J*_{gem} = 10.95 Hz, H-6a'), 4.00 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 6.00 Hz, H-6'b), 3.78 (s, 3H, COOMe), 3.72 (br d, 1H, *J* = 3.00 Hz, H-4'), 3.63 (m, 1H, H-2'), 3.52 (br t, 1H, *J* = 6.57 Hz, H-5'), 2.39 (s, 3H, PhMe), 1.97 (s, 3H, COMe), 1.08 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₅₅H₅₉N₂O₁₄Cl₃Na, 1099.2924; found, 1099.2948.

Methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{2-(N-benzylloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (124).

化合物 (**123**) (127.6 mg, 118.3 μmol)と benzyl *N*-(2-hydroxyethyl)carbamate (80.6 mg, 413 μmol)を CH₂Cl₂ (5.6 mL)に溶解し、MSAW300 (411 mg)を加え、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に -20 °C で TMSOTf (8.5 μL, 48 μmol)を加え、室温まで連続的に温度を上昇させながら終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、セライトろ過し、常法により CHCl₃で抽出し、後処理を行った。得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し、**124** (65.7 mg)を収率 50%で得た。¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.87-7.77 (m, 7H, Ar H), 7.49-7.44 (m, 4H, Ar H), 7.33-7.22 (m, 5H, Ar H), 7.19-7.01 (m, 10H, Ar H), 5.54 (d, 1H, *J*_{2,NH} = 7.62 Hz, NH-2), 5.19 (br t, 1H, *J* = 5.70 Hz, NH-Cbz), 5.17 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 9.12 Hz, *J*_{2,3} = 7.50 Hz, H-2), 5.01, 5.95 (ABq, 2H, *J* = 12.33 Hz, ArCH₂), 4.94, 4.55 (ABq, 2H, *J* = 11.403 Hz, ArCH₂), 4.88 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28, H-1'), 4.81, 4.71 (ABq, 2H, *J* =

11.82 Hz, ArCH₂), 4.81, 4.63 (ABq, 2H, J = 11.40 Hz, ArCH₂), 4.57 (d, 1H, H-1), 4.25-4.20 (m, 2H, H-3', H-4'), 4.02 (d, 2H, $J_{5,6}$ = 6.42 Hz, H-6'ab), 3.99 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.24 Hz, H-5), 3.83 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.76 (br t, 1H, J = 8.34 Hz, H-3), 3.76 (br d, 1H, J = 3.48 Hz, H-4'), 3.72 (m, 4H, H-2', COOMe), 3.60 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.53 (br t, 1H, J = 6.63 Hz, H-5'), 3.53-3.28 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 2.36 (s, 3H, PhMe), 1.94 (s, 3H, COMe), 1.08 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₆₃H₇₀N₂O₁₆Na, 1133.4618; found, 1133.4603.

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{methyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyluronate}-(1→3)-(2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-6-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-{2-(N-benzylloxycarbonyl)aminoethyl 3-O-benzyl-2-O-(4-methyl)benzoyl-β-D-glucopyranosyl}]uronate (125).

化合物 (123) (126.0 mg, 116.8 μmol) と 115 (102.4 mg, 105.5 μmol) を CH₂Cl₂ (4.8 mL) に溶解し, MSAW300 (386 mg) を加え, 室温で 3 時間攪拌した. この懸濁液に -20 °C で TMSOTf (10.5 μL, 58.0 μmol) を加え, 室温まで連続的に温度を上昇させながら終夜攪拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により CHCl₃ で抽出し, 後処理を行った. 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) とシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene-EtOAc = 50:1~1:3, MeOH-EtOAc = 100:1) で精製し, 125 (49.7 mg) を収率 40% で得た. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.89-7.75 (m, 10H, Ar H), 7.51-7.42 (m, 5H, Ar H), 7.36-7.21 (m, 7H, Ar H), 7.12-7.00 (m, 18H, Ar H), 5.97 (d, 1H, $J_{2,NH}$ = 6.26 Hz, NH-2⁴), 5.35 (d, 1H, $J_{2,NH}$ = 6.60 Hz, NH-2²), 5.28 (br t, 1H, J = 7.56 Hz, H-2³), 5.13 (br t, 1H, J = 7.95, H-2¹), 5.11 (br s, 1H, NH-Cbz), 5.00, 4.91 (ABq, 2H, J = 12.30 Hz, ArCH₂), 4.97, 4.57 (ABq, 2H, J = 11.52 Hz, ArCH₂), 4.93 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.56 Hz, H-1²), 4.92 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 8.22 Hz, H-1⁴), 4.87 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.74 Hz, H-1³), 4.81, 4.74 (ABq, 2H, J = 12.30 Hz, ArCH₂), 4.74, 4.62 (ABq, 2H, J = 11.46 Hz, ArCH₂), 4.67 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.68 Hz, $J_{3,4}$ = 2.16 Hz, H-3²), 4.57, 4.54 (ABq, 2H, J = 11.64 Hz, ArCH₂), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.68 Hz, H-1¹), 4.38 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.99 Hz, $J_{3,4}$ = 2.46 Hz, H-3⁴), 4.18 (br t, 1H, J = 7.05 Hz, H-4¹), 4.10 (d, 1H, H-5³), 4.06 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 6.30 Hz, J_{gem} = 10.98 Hz, H-6^{2a}), 4.03-3.98 (m, 2H, H-6^{2b}, H-6^{4a}), 3.90 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 6.87 Hz, J_{gem} = 11.01 Hz, H-6^{4b}), 3.87 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.06 Hz, H-5¹), 3.85 (br d, 1H, J = 2.58 Hz, H-4²), 3.81 (br t, 1H, J = 7.17, H-3³), 3.80 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.74 (br d, 1H, J = 2.22 Hz, H-4⁴), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.68 (m, 1H, H-3¹), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.61 (m, 1H, H-2⁴), 3.57 (br t, 1H, J = 6.48, H-5²), 3.57 (m, 1H, 1/2OCH₂CH₂N), 3.52 (br t, 1H, J = 6.48, H-5⁴), 3.33-3.20 (m, 3H, H-2², OCH₂CH₂N), 2.41 (s, 3H, PhMe), 2.35 (s, 3H, PhMe), 1.97 (s, 3H, COMe), 1.67 (s, 3H, COMe), 1.10 (s, 9H, COCMe₃), 1.10 (s, 9H, COCMe₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₀₅H₁₁₉N₃O₂₉Na, 1909.7855; found, 1909.7855.

Allyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranoside (129).

Allyl 3-O-benzyl-4,6-O-benzylidene-β-D-glucopyranoside (128⁷⁷), 815.2 mg, 2.046 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (6.2 mL) と SDIS (2.81 g, 6.15 mmol) を加え, 室温で 12 日間攪拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~2:1) で精製し, **129** (1.071 g) を収率 89% で得た. この化合物はこれ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.46 (m, 2H, Ph), 7.39 (m, 5H, Ph), 7.34-7.24 (m, 4H, Ph), 7.17 (m, 1H, Ph), 5.95 (m, 1H, CH=), 5.57 (s, 1H, PhCH), 5.36 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.26 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94, 4.82 (ABq, 2H, *J* = 10.98 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.73, 4.67 (ABq, 2H, *J* = 10.98 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.66 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.86 Hz, H-1), 4.59 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 8.88 Hz, H-2), 4.40 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.38 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 5.04 Hz, *J*_{gem} = 10.62 Hz, H-6a), 4.17 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.88 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.15 Hz, H-3), 3.81 (br t, 1H, *J* = 10.38 Hz, H-6b), 3.77 (br t, 1H, *J* = 9.39, H-4), 3.46 (m, 1H, H-5).

Methyl {allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranosyl}uronate (130).

化合物 (**129**) (1.071 g, 1.813 mmol) を CH₂Cl₂ (11 mL) と MeOH (11 mL) に溶解し, CSA (63.9 mg, 275 μmol) を加え室温で 8 日間攪拌した. 反応液を CHCl₃ 希釈し, 飽和重曹水と brine で洗浄した後, 常法に従って処理を行った. 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, 4,6-diol (760.4 mg) を収率 80% で得た. 得られた 4,6-diol の一部 (211.2 mg, 404.8 μmol) を CH₂Cl₂ (12 mL) と H₂O (6 mL) に溶解し, TEMPO (15.8 mg, 101 μmol) と BAIB (331.6 mg, 1.029 mmol) を加え, 4 時間攪拌した. 反応液に 1 M Na₂S₂O₃ を加え, EtOAc で抽出し, 有機層を brine で洗浄した. 常法により得られた残渣を toluene (13.5 mL) と MeOH (4.5 mL) に溶解し, 0 °C で TMSCHN₂ の 2 M Et₂O 溶液 (400 μL) を加え, 20 分間攪拌した. 反応液に泡が出なくなるまで AcOH を加え, 減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 1:0~1:2) で精製して, **130** (223.5 g) を全行程 99% の収率で得た. [α]_D -33.2 (*c* 1.34, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.43 (m, 2H, Ar H), 7.36 (m, 2H, Ar H), 7.30 (m, 1H, Ar H), 5.94 (m, 1H, CH=), 5.36 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.28 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.92, 4.88 (ABq, 2H, *J* = 11.04 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.76, 4.70 (ABq, 2H, *J* = 10.95 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.62 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.68 Hz, H-1), 4.56 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 9.00 Hz, H-2), 4.43 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.17 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.00 (br t, 1H, *J* = 8.70 Hz, H-4), 3.86 (d, 1H, *J*_{4,5} = 9.87 Hz, H-5), 3.84 (s, 3H, COOMe), 3.67 (t, 1H, *J*_{3,4} = 9.00 Hz, H-3), 3.00 (br s, 1H, OH-4). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₉H₂₃O₁₀SCl₃Na, 570.9970; found, 570.9970.

tert-Butyldimethylsilyl 2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-galactopyranoside (131).

化合物 (**88**) (754.8 mg, 1.373 mmol) を CH₂Cl₂ (9.3 mL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (3.3 mL) と SDIS (1.258 g, 2.749 mmol) を加え, 室温で 3 日間攪拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈し, brine と飽和重曹水で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~2:1) で精製し, **131** (1.071 g) を定量的に得, これ以上精製することなく次の反応へ進めた. ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.90-7.84 (m, 4H, Ar H), 7.55 (m, 1H, Ar H), 7.51 (m, 2H, Ar H), 7.35-7.28 (m, 5H, Ar H), 5.00, 4.61 (ABq, 2H, *J* = 11.58 Hz, Ar CH₂ or CH₂CCl₃), 4.95, 4.89 (ABq, 2H, *J* = 11.97 Hz, Ar CH₂ or CH₂CCl₃), 4.62, 4.60 (ABq, 2H, *J* = 10.89 Hz, Ar CH₂ or CH₂CCl₃), 4.44 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.44 Hz, H-1), 4.41 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 7.53 Hz, *J*_{gem} = 10.47 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 6.12 Hz, H-6b), 3.79 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.44 Hz, H-2), 3.73 (br d, 1H, *J* = 1.98 Hz, H-4), 3.62 (m, 1H, H-5), 3.34 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 2.82 Hz, H-3), 0.93 (s, 9H, SiMe₂CMe₃), 0.90 (s, 6H, SiMe₂CMe₃).

2-Azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-D-galactopyranose (132), and 1,6-anhydro-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranose (133).

得られた **131** (1.071 g) を THF (23 mL) に溶解し, Bu₄NF の 1 M THF 溶液 (6.9 mL) と AcOH (800 μL, 13.9 mmol) を加え終夜攪拌した. 反応液を CHCl₃ 希釈し, brine で洗浄したのち常法に従って後処理した. 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 20:1~1:1) で精製し, **132** (53.7 mg, α:β = 1.7:1) と **133** (517.9 mg) を **88** から 2 工程, それぞれ収率 6% と 90% で得た. **132**: ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.90-7.82 (m, 13.5H, Ar H), 7.57-7.47 (m, 8.1H, Ar H), 7.35-7.25 (m, 10.8H, Ar H), 5.37 (br t, 1H, *J* = 2.91 Hz, H-1α), 5.00, 4.60 (ABq, 2H, *J* = 11.42 Hz, Ar CH₂β or CH₂CCl₃β), 4.99, 4.57 (ABq, 3.4H, *J* = 11.34 Hz, Ar CH₂α or CH₂CCl₃α), 4.95, 4.92 (ABq, 2H, *J* = 11.88 Hz, Ar CH₂β or CH₂CCl₃β), 9.45 (s, 3.4H, Ar CH₂α or CH₂CCl₃α), 4.68, 4.64 (ABq, 2H, *J* = 10.92 Hz, Ar CH₂β or CH₂CCl₃β), 4.66 (s, 3.4H, Ar CH₂α or CH₂CCl₃α), 4.53 (br t, 1H, *J* = 5.28 Hz, H-1β), 4.47-4.42 (m, 2.7H, H-6aα, H-6aβ), 4.29 (m, 1.7H, H-5α), 4.20-4.14 (m, 2.7H, H-6bα, H-6bβ), 4.03 (m, 3.4H, H-2α, H-3α), 3.95 (s, 1H, H-4α), 3.82 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 7.59 Hz, *J*_{2,3} = 10.26 Hz, H-2β), 3.79 (br d, 1H, *J* = 1.74 Hz, H-4β), 3.71 (m, 1H, H-5β), 3.45 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 2.73 Hz, H-3β), 3.27 (br d, 1H, *J* = 6.30 Hz, OH-1β), 2.86 (br t, 2.7H, *J* = 2.70 Hz, OH-1α). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₂₆H₂₆N₃O₈SCl₃Na, 668.0398; found, 668.0400.

133: [α]_D +20.3 (*c* 1.48, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.85-7.79 (m, 4H, Ar H), 7.49 (m, 3H, Ar H), 7.35-7.31 (m, 5H, Ar H), 5.45 (br s, 1H, H-1), 4.85, 4.81 (ABq, 2H, *J* = 12.09 Hz, Ar CH₂), 4.63, 4.55 (ABq, 2H, *J* = 11.73 Hz, Ar CH₂), 4.62 (br d, 1H, *J* = 6.54 Hz, H-5), 4.51 (br t, 1H, *J* = 4.11 Hz, H-6a), 3.92 (br d, 1H, *J* = 4.94 Hz, H-3), 3.84 (t, 1H, *J*_{5,6b} = *J*_{gem} = 4.14 Hz, H-6b), 3.70 (br t, 1H, *J* = 5.82 Hz, H-4), 3.61 (br s, 1H, H-2). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd.

for $C_{24}H_{23}N_3O_4Na$, 440.1581; found, 440.1576.

6-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyltrichloroacetimidate (136).

化合物 (88) (2.08 g, 3.79 mmol) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解し, Ac_2O (5 mL) と pyridine (5 mL) を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を減圧蒸留した. 得られた残渣を THF (55 mL) に溶解し, Bu_4NF の 1 M THF 溶液 (19 mL) と $AcOH$ (2.2 mL, 38 mmol) を加え終夜撹拌した. 反応液を $CHCl_3$ 希釈し, brine で洗浄したのち常法に従って後処理した. 得られた *tert*-butyldimethylsilyl 6-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranoside (134) の粗生成物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane, *n*-hexane-EtOAc = 30:1~1:10) で精製し, 135 (1.37 g) を収率 76% で得た. 得られた 135 の一部 (1.14 g, 2.39 mmol) を CH_2Cl_2 (17 mL) に溶解し, 0 °C で CCl_3CN (2.4 mL, 24 mmol) と DBU (150 μ L, 1.00 mmol) を加え, 室温まで連続的に昇温しながら 3.5 時間撹拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 10:1~1:3) で精製し, 136 (1.21 mg) を収率 82% で得た. $[\alpha]_D +33.1$ (*c* 1.14, $CHCl_3$). 1H -NMR δ_H ($CDCl_3$): 8.69 (s, 1H, NH), 7.86 (m, 4H, Ar H), 7.56 (m, 1H, Ar H), 7.51 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.26 (m, 5H, Ar H), 4.45 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.48$ Hz, H-1), 4.99, 4.94 (ABq, 2H, $J = 11.46$ Hz, Ar $\underline{CH_2}$), 4.97, 4.64 (ABq, 2H, $J = 11.44$ Hz, Ar $\underline{CH_2}$), 4.25 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.62$, H-2), 4.14-4.08 (m, 4H, H-3, H-5, H-6a, H-6b), 4.04 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.34$ Hz, H-4), 1.95 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na) $^+$]: calcd. for $C_{28}H_{27}N_4O_6Cl_3Na$, 643.0894; found, 643.0889.

Methyl [6-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- α and β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}]uronate (137 α , 137 β), N-{6-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl}trichloroacetamide (138), and 6-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-1-fluoro-3-O-(2-naphthyl)methyl- α -D-galactopyranose (139).

化合物 (136) (100.4 mg, 177.5 μ mol) と化合物 (130) (223.5 mg, 406.5 μ mol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL) と toluene (0.5 mL) に溶解し, MS4A (186 mg) を加え, 室温で 1.5 時間撹拌した. この懸濁液に -78 °C で $BF_3 \cdot OEt_2$ (4.4 μ L, 36 μ mol) を加えて 2 時間撹拌した. 反応液に飽和重曹水を加え, セライトろ過し, 常法により $CHCl_3$ で抽出し, 後処理を行った. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, $CHCl_3$ -MeOH = 1:1) とシリカゲルカラム (Wakogel C-300, toluene, toluene-EtOAc = 50:1~4:1) で精製し, 137 α (36.7 mg), 137 β (65.1 mg), 138 (31.9 mg), 139 (24.7 mg) をそれぞれ収率 20, 36, 15, 15% で得た. 137 α : $[\alpha]_D +4.57$ (*c* 1.84, $CHCl_3$). 1H -NMR δ_H ($CDCl_3$): 7.86-7.83 (m, 4H, Ar H), 7.55-7.48 (m, 3H, Ar H), 7.38 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.22 (m, 9H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.44 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.48$ Hz, H-1'), 5.34 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.26 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.94-4.84 (m, 5H, Ar $\underline{CH_2}$ or $CH_2CCl_3 \times 2$), 4.91, 4.57 (ABq,

2H, $J = 11.34$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.75, 4.70 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 6.98$ Hz, H-1), 4.66 (br t, 1H, $J = 7.50$ Hz, H-2), 4.38 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.27 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.28$ Hz, H-4), 4.13-4.05 (m, 3H, H-6'a, H-6'b, $1/2\text{OCH}_2$), 4.04 (d, 1H, H-5), 3.95 (dd, 1H, $J_{2,3} = 7.34$ Hz, $J_{3,4} = 3.75$ Hz, H-3'), 3.92 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.87 (br t, 1H, $J = 8.07$ Hz, H-3), 3.71 (br t, 1H, $J = 6.60$ Hz, H-5'), 3.68 (s, 3H, COOMe), 1.98 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{SCl}_3\text{Na}$, 1030.1764; found, 1030.1762.

137β: $[\alpha]_D -27$ (c 0.93, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.34 (m, 4H, Ar H), 7.50 (m, 3H, Ar H), 7.35 (m, 2H, Ar H), 7.30-7.21 (m, 8H, Ar H), 5.91 (m, 1H, CH=), 5.34 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.25 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.97, 4.72 (ABq, 2H, $J = 10.53$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CH_2CCl_3), 4.92, 4.56 (ABq, 2H, $J = 11.43$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CH_2CCl_3), 4.86 (s, 2H, Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CH_2CCl_3), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.38$ Hz, H-1), 4.68, 4.62 (ABq, 2H, $J = 10.95$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CH_2CCl_3), 4.60 (br t, 1H, $J = 7.71$ Hz, H-2), 4.39 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1'), 4.29 (br t, 1H, $J = 8.46$ Hz, H-4), 4.13 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.07 (d, 1H, $J_{4,5} = 8.58$ Hz, H-5), 3.93 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.45$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.22$ Hz, H-6a), 3.90 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.30$ Hz, H-6b), 3.82-3.79 (m, 2H, H-2', H-3), 3.79 (s, 3H, COOMe), 3.72 (br t, 1H, $J = 2.16$ Hz, H-4'), 3.45 (br t, 1H, $J = 6.51$ Hz, H-5), 3.32 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.32$ Hz, $J_{3,4} = 2.76$ Hz, H-3'), 1.90 (s, 3H, COMe). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 170.38 (CO), 168.63 (CO), 137.93 (C_{quat} Ar), 137.44 (C_{quat} Ar), 134.84 (C_{quat} Ar), 133.24 (C_{quat} Ar), 133.12 (C_{quat} Ar), 132.63 (CH=), 128.37 (Ar), 128.17 (Ar), 128.04 (Ar), 127.95 (Ar), 127.91 (Ar), 127.84 (Ar), 127.75 (Ar), 127.62 (Ar), 126.65 (Ar), 126.35 (Ar), 126.19 (Ar), 125.66 (Ar), 119.22 ($\text{CH}_2=$), 101.80 (C-1'), 98.73 (C-1), 92.73 (CCl_3), 83.37 (C-2), 80.56 (C-3'), 79.80 (Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CCl_3CH_2), 78.85 (C-3), 78.08 (C-4), 74.67 (Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CCl_3CH_2), 74.59 (Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CCl_3CH_2), 74.54 (C-5), 72.96 (Ar $\underline{\text{CH}_2}$ or CCl_3CH_2), 72.59 (C-5'), 72.10 (C-4'), 70.52 (OCH_2), 63.49 (C-2'), 62.55 (C-6'), 52.89 (COOMe), 20.70 (COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_{15}\text{SCl}_3\text{Na}$, 1030.1764; found, 1030.1764.

138: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.89-7.83 (m, 4H, Ar H), 7.55 (m, 1H, Ar H), 7.51 (m, 2H, Ar H), 7.34-7.28 (m, 5H, Ar H), 7.24 (d, 1H, $J_{1,\text{NH}} = 9.42$ Hz, NH), 4.94, 4.61 (ABq, 2H, $J = 11.22$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.97-4.92 (m, 3H, H-1, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.15 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.66$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.40$ Hz, H-6a), 4.07 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.70$ Hz, H-6b), 3.95 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9.66$ Hz, H-2), 3.86 (br d, 1H, $J = 1.86$ Hz, H-4), 3.66 (br t, 1H, $J = 6.18$ Hz, H-5), 3.62 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2.64$ Hz, H-3), 1.96 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}_3\text{Na}$, 643.0888; found, 643.0891.

139: $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.89-7.83 (m, 4H, Ar H), 7.68-7.49 (m, 3H, Ar H), 7.33-7.16 (m, 5H, Ar H), 5.68 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.46$ Hz, $J_{1,\text{F}} = 53.17$ Hz, H-1), 4.96, 4.60 (ABq, 2H, $J = 11.31$ Hz, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.94 (s, 2H, Ar $\underline{\text{CH}_2}$), 4.18 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.93$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.28$ Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.22$ Hz, H-6b), 4.08 (br t, 1H, $J = 6.60$ Hz, H-5), 4.07-3.98 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 1.99 (s, 3H, COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}$, 502.1749; found, 502.1748.

Methyl [2-acetamido-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}]uronate (140), and methyl {allyl 3-O-benzyl-4-deoxy-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- α -threo-hex-4-eno-pyranosyl}uronate (141).

Method A. 化合物 (137 β) (48.6 mg, 48.2 μ mol) を THF (3.8 mL) と H₂O (430 μ L) に溶解し, PPh₃ (24.5 mg, 93.4 μ mol) と Silica Gel 60 (76.6 mg) を加え室温で 4 日間攪拌した. 溶液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60NH₂, toluene-EtOAc = 20:1~1:10) で精製し, 141 (10.2 mg, 40%) とアジドがアミンに還元された二糖の粗生成物 (22.0 mg) を得た. 得られたアミンの粗生成物を CH₂Cl₂ (0.5 mL) と MeOH (0.5 mL) に溶解し, 過剰の Ac₂O を加えて室温で 3 日間攪拌した. 反応液を減圧濃縮し, 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, 140 (5.1 mg) を収率 10% で得た.

Method B. 化合物 (137 β) (232.6 mg, 230.5 μ mol) を THF (17.5 mL) と H₂O (2.0 mL) に溶解し, AcOH (660 μ L, 11.5 mmol), Ac₂O (1.1 mL, 12 mmol), PPh₃ (153.0 mg, 583.3 μ mol) を加え室温で 5 日間攪拌した. Ac₂O (0.2 mL, 2.1 mmol) 追加し, さらに一晩攪拌した. 溶媒を減圧蒸留し, 残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 10:1~1:5) とゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, 140 (149.9 mg) を収率 63% で得た.

Method C. 化合物 (149) (46.9 mg, 57.6 μ mol) を CH₂Cl₂ (1.0 mL) に溶解し, SDIS (108 mg, 237 μ mol) と 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (260 μ L) を加え, 室温で 9 日間攪拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈したのち, brine で洗浄し, 常法により後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel C-300, toluene-EtOAc = 4:1~2:3) で精製し, 140 (42.4 mg) を 72% の収率で得た. また, 未反応の 149 (4.7 mg) を 10% 回収した. 140: $[\alpha]_D -17.2$ (c 2.19, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.84-7.81 (m, 3H, Ar H), 7.77 (s, 1H, Ar H), 7.50 (m, 2H, Ar H), 7.44 (m, 1H, Ar H), 7.34-7.33 (m, 2H, Ar H), 7.28-7.24 (m, 5H, Ar H), 7.23-7.18 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.46 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.51$ Hz, NH-2'), 5.33 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.98, 4.71 (ABq, 2H, $J = 10.71$ Hz, Ar CH₂ or CCl₃CH₂), 4.92, 4.58 (ABq, 2H, $J = 11.52$ Hz, Ar CH₂ or CCl₃CH₂), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 4.84, 4.67 (ABq, 2H, $J = 11.76$ Hz, Ar CH₂ or CCl₃CH₂), 4.67, 4.61 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, Ar CH₂ or CCl₃CH₂), 4.64 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.26$ Hz, H-1), 4.59 (br t, 1H, $J = 7.74$ Hz, H-2), 4.38 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.27 (br t, $J = 8.25$ Hz, H-4), 4.23 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.80$ Hz, $J_{3,4} = 2.64$ Hz, H-3'), 4.10 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.97 (d, 1H, $J_{4,5} = 8.46$ Hz, H-5), 3.95 (d, 2H, $J_{5,6} = 6.42$ Hz, H-6a', H-6b'), 3.80 (br d, $J = 2.40$ Hz, H-4'), 3.77 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.10$ Hz, H-3), 3.76 (s, 3H, COOMe), 3.67 (br dt, 1H, $J = 7.91$ Hz, $J = 10.80$ Hz, H-2'), 3.55 (t, 1H, H-5'), 1.92 (s, 3H, COMe), 1.91 (s, 3H, COMe). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 170.88 (CO), 170.45 (CO), 168.39 (CO), 138.17 (C_{quat}. Ar), 137.50 (C_{quat}. Ar), 135.29 (C_{quat}. Ar), 133.23 (C_{quat}. Ar), 133.06 (C_{quat}. Ar), 132.65 (CH=), 128.37 (Ar), 128.35 (Ar), 128.19 (Ar), 128.09 (Ar), 127.90 (Ar), 127.78 (Ar), 127.74 (Ar), 127.55 (Ar), 126.78 (Ar), 126.40 (Ar), 126.22 (Ar), 125.86 (Ar), 119.15 (CH₂=),

99.17 (C-1'), 98.63 (C-1), 92.70 (CCl₃), 83.34 (C-2), 79.78 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 88.97 (C-3), 77.86 (C-3'), 76.67 (C-4), 74.91 (C-5), 74.54 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.40 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 72.57 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 72.35 (C-5'), 72.16 (C-4'), 70.49 (OCH₂), 62.67 (C-6'), 54.78 (C-2'), 53.07 (COOMe), 23.72 (COMe), 20.77 (COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₇H₅₂Cl₃NO₁₆SNa, 1046.1970; found, 1046.1964.

141: [α]_D -62 (*c* 0.86, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.37-7.30 (m, 5H, Ar H), 6.22 (dd, 1H, *J*_{2,4} = 0.90 Hz, *J*_{3,4} = 4.08 Hz, H-4), 5.89 (m, 1H, CH=), 5.38 (d, 1H, *J*_{1,2} = 4.68 Hz, H-1), 5.36 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.27 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.02 (br t, 1H, *J* = 4.04 Hz, H-2), 4.73, 4.68 (ABq, 2H, *J* = 10.86 Hz, PhCH₂ or CH₂CCl₃), 4.39 (m, 1H, OCH₂), 4.23 (br t, 1H, *J* = 3.54 Hz, H-3), 4.20 (m, 1H, OCH₂), 3.83 (s, 3H, COOMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₉H₂₁O₉SCl₃Na, 552.9864; found, 552.9865.

Methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranosyl}]uronate (142).

化合物 (**137β**) (65.1 mg, 64.5 μmol) を CH₂Cl₂ (1.4 mL) と MeOH (2.8 mL) に溶解し, AcCl (140 μL, 1.81 mmol) を加え室温で終夜撹拌した. 反応を Et₃N で停止し, 減圧濃縮し, ギャルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) とシリカゲルカラム (Silica Gel 60, *n*-hexane-EtOAc = 5:1~1:5) で精製し, **142** (43.1 mg) を収率 68% で得た. [α]_D -23 (*c* 0.86, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.86-7.82 (m, 4H, Ar H), 7.51-7.48 (m, 3H, Ar H), 7.37 (m, 2H, Ar H), 7.33-7.28 (m, 5H, Ar H), 7.23 (m, 3H, Ar H), 5.91 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.16 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.97, 4.76 (ABq, 2H, *J* = 10.47 Hz, ArCH₂ or CH₂CCl₃), 4.89, 4.54 (ABq, 2H, *J* = 11.52 Hz, ArCH₂ or CH₂CCl₃), 4.84 (s, 2H, *J* = 10.95 Hz, ArCH₂ or CH₂CCl₃), 4.73, 4.67 (ABq, 2H, *J* = 10.95 Hz, ArCH₂ or CH₂CCl₃), 4.60 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 8.34 Hz, H-2), 4.40 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.29 (d, 1H, *J*_{1,2} = 4.29 Hz, H-1'), 4.23 (br t, 1H, *J* = 8.73, H-4), 4.13 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.05 (d, 1H, *J*_{4,5} = 9.00 Hz, H-5), 3.83-3.75 (m, 5H, H-2', H-3, COOMe), 3.68 (br d, 1H, *J* = 2.58 Hz, H-4'), 3.37 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 7.35 Hz, *J*_{gem} = 11.01 Hz, H-6'a), 3.31 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.33 Hz, *J*_{3,4} = 2.82 Hz, H-3'), 3.27-3.21 (m, 2H, H-5', H-6). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 168.37 (CO), 138.07 (C_{quat.} Ar), 137.45 (C_{quat.} Ar), 134.89 (C_{quat.} Ar), 133.24 (C_{quat.} Ar), 133.12 (C_{quat.} Ar), 132.55 (CH=), 128.44 (Ar), 128.37 (Ar), 128.23 (Ar), 128.14 (Ar), 127.96 (Ar), 127.92 (Ar), 127.84 (Ar), 127.75 (Ar), 126.65 (Ar), 126.32 (Ar), 126.16 (Ar), 125.65 (Ar), 119.41 (CH₂=), 102.18 (C-1'), 98.72 (C-1), 92.73 (CCl₃), 83.47 (C-2), 80.71 (C-3'), 79.84 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 79.07 (C-3), 78.50 (C-4), 75.64 (C-5'), 75.11 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.62 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.44 (C-5), 72.88 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 72.30 (C-4'), 70.48 (OCH₂), 63.64 (C-2'), 61.70 (C-6'), 52.90 (COOMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₃H₄₆N₃O₁₄SCl₃Na, 988.1658; found, 988.1649.

Methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}]uronate (143).

化合物 (142) (43.1 g, 44.6 mmol) を CH_2Cl_2 (800 μL) に溶解し, 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (160 μL) と SDIS (67.3 mg, 147 μmol) を加え, 室温で終夜撹拌した. 反応液を CHCl_3 で希釈し, brine で洗浄した後, 常法による後処理を行い, シリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 20:1~1:3) で精製し, **143** (46.1 mg) を 88% の収率で得た. $[\alpha]_{\text{D}} -17.6$ (c 1.16, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.88–7.83 (m, 4H, Ar H), 7.52–7.48 (m, 3H, Ar H), 7.34–7.26 (m, 7H, Ar H), 7.24–7.16 (m, 3H, Ar H), 5.91 (m, 1H, CH=), 5.35 (m, 1H, 1/2 CH_2 =), 5.26 (m, 1H, 1/2 CH_2 =), 5.00, 4.56 (ABq, 2H, $J = 11.16$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.91, 4.74 (ABq, 2H, $J = 10.56$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.90, 4.87 (ABq, 2H, $J = 11.76$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.71, 4.60 (ABq, 2H, $J = 10.95$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.70 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.38$, H-1), 4.60 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.46$ Hz, H-2), 4.55, 4.49 (ABq, 2H, $J = 10.98$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.39 (m, 1H, 1/2 OCH_2), 4.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.04$ Hz, H-1'), 4.24 (br t, $J = 8.71$ Hz, H-4), 4.13 (m, 1H, 1/2 OCH_2), 4.06 (d, 1H, $J_{4,5} = 8.70$ Hz, H-5), 3.99 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.66$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.44$ Hz, H-6a'), 3.97 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.09$ Hz, H-6b'), 3.83–3.80 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.80 (s, 3H, COOMe), 3.78 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.46$ Hz, H-3), 3.59 (br t, 1H, $J = 6.44$ Hz, H-5'), 3.35 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.35$ Hz, $J_{3,4} = 2.73$ Hz, H-3'). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 168.42 (CO), 137.66 (C_{quat} , Ar), 137.52 (C_{quat} , Ar), 134.58 (C_{quat} , Ar), 133.23 (C_{quat} , Ar), 133.16 (C_{quat} , Ar), 132.55 (CH=), 128.52 (Ar), 128.47 (Ar), 128.24 (Ar), 128.18 (Ar), 128.15 (Ar), 128.11 (Ar), 127.94 (Ar), 127.77 (Ar), 127.74 (Ar), 127.66 (Ar), 126.75 (Ar), 126.39 (Ar), 126.25 (Ar), 125.60 (Ar), 119.37 (CH_2 =), 101.86 (C-1'), 98.74 (C-1), 92.70 (CCl_3), 92.49 (CCl_3), 83.39 (C-2), 80.13 (C-3'), 79.82 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 79.66 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 78.89 (C-3), 78.38 (C-4), 74.94 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 74.82 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 74.42 (C-5), 73.09 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 71.79 (C-5'), 71.62 (C-4'), 70.63 (C-6'), 70.51 (OCH_2), 63.29 (C-2'), 52.94 (COOMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_{17}\text{S}_2$, 1195.0787; found, 1195.0780.

2-Acetamido-2-deoxy-6-O-sulfo- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-(propyl 2-O-sulfo- β -D-glucopyranosyl)uronic acid, trisodium salt (144).

化合物 (143) (34.2 mg, 29.0 μmol) を 2-propanol (3.0 mL) に溶解し, 触媒量の $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ と飽和重曹水 (1.0 mL) を加え, H_2 雰囲気下, 激しく撹拌しながら室温で終夜反応させた. 反応液をセライトろ過し, 溶媒を減圧蒸留した. 得られた残渣を 2-propanol (0.5 mL) と H_2O (2.5 mL) に溶解し, Ac_2O (82 μL , 0.87 mmol) と NaHCO_3 (154 mg, 1.73 mmol) を加え, 室温で 1 時間反応させた. 反応液を減圧濃縮し, 再び 2-propanol (0.5 mL) と H_2O (2.5 mL) に溶解し, 触媒量の $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ を加え, H_2 雰囲気下, 激しく撹拌しながら室温で 8 日間反応させたのちに反応液をセライトろ過し, 溶媒を減圧蒸留した. 得られた残渣をゲルろ

過カラム (LH-20, H₂O)で精製し, **2** (13.3 mg)を収率 69%で得た. $[\alpha]_D -8.3$ (*c* 0.58, H₂O). ¹H-NMR δ_H (D₂O): 4.54 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.74$ Hz, H-1), 4.48 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.40$ Hz, H-1'), 4.16 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.84$ Hz, $J_{gem} = 10.62$ Hz, H-6a'), 4.14 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.06$ Hz, H-6b'), 4.03 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.82$ Hz, H-2), 3.92 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.18$ Hz, H-4'), 3.86 (br t, 1H, $J = 6.45$ Hz, H-5'), 3.82 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.80$ Hz, H-2'), 3.76 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.66$ Hz, H-5), 3.75 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.69 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8.82$ Hz, H-3), 3.68–3.64 (m, 2H, H-4, H-3'), 3.52 (m, 1H, 1/2OCH₂), 1.97 (s, 3H, COMe), 1.52 (m, 2H, CH₂), 0.82 (t, 3H, $J_{CH_2,CH_3} = 7.47$ Hz, CH₃). ¹³C-NMR δ_C (D₂O): 175.04 (CO), 165.60 (CO), 101.02 (C-1'), 100.83 (C-1), 80.03 (C-2), 79.72 (C-5), 72.77 (C-3), 72.54 (OCH₂), 72.44 (C-5'), 70.90 (C-4, C-3'), 67.32 (C-4'), 66.53 (C-6'), 52.30 (C-2'), 22.50 (COMe), 22.16 (CH₂), 9.63 (CH₃). ESI-HRMS m/z [(M+H)⁺]: calcd. for C₁₇H₂₇NO₁₈S₂Na₃, 666.0363; found, 666.0356.

Methyl {2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-(allyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)}uronate (145).

化合物 (**110β**) (647.6 mg, 675.9 μmol)を EtOAc (90 mL)に溶解し, Zn (4.433 g, 67.78 mmol)と AcOH (5.4 mL, 94 mmol)を加え 2.5 時間攪拌したのち, Ac₂O (7.0 mL, 74 mmol)を加えて 1.5 時間攪拌した. この懸濁液をセライトろ過し, ろ液を減圧濃縮し, 得られた残渣を EtOAc で希釈した. 希釈液を飽和重曹水と brine で洗浄したのち, 常法に従って後処理を行った. 得られた濃縮残渣を THF (26 mL)と H₂O (2.6 mL)に溶解し, 0 °C で 1.25 M LiOH (5.4 mL)を加え攪拌した. 1.5 時間後, 反応液を減圧濃縮して揮発成分を除去したのち, MeOH (30 mL)と CH₂Cl₂ (10 mL)で希釈し, 室温で 0.5 M NaOH (2.5 mL)を加え, 5 日間反応させた. 反応液を 1 M HCl と AcOH で中和し, 減圧濃縮した. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, 2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-(allyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)uronic acid の粗生成物 (406.8 mg)を得た. この粗生成物を MeOH (11.2 mL)と toluene (11.2 mL)に溶解し, TMSCHN₂ の 2.0 M Et₂O 溶液(1.1 mL)を加え, 2 時間攪拌した. 泡が出なくなるまで AcOH を加えて反応を停止し, 反応液を減圧濃縮した. 濃縮残渣シリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 1:1~1:5, CHCl₃-MeOH = 10:1~1:1)で精製し, **145** (172.7 mg)を 3 工程, 33%で得た. また, 未反応の *carboxylic acid* (99.2 mg)を 19%回収した. $[\alpha]_D -31.1$ (*c* 2.26, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.86–7.80 (m, 3H, Ar H), 7.75 (s, 1H, Ar H), 7.51–7.47 (m, 2H, Ar H), 7.44–7.42 (m, 1H, Ar H), 7.38–7.24 (m, 7H, Ar H), 7.23–7.19 (m, 3H, Ar H), 5.88 (m, 1H, CH=), 5.53 (d, 1H, $J_{2,NH} = 7.62$ Hz, NH-2'), 5.28 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.19 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.96, 4.77 (ABq, 2H, $J = 11.34$ Hz, ArCH₂), 4.93, 4.59 (ABq, 2H, $J = 11.62$ Hz, ArCH₂), 4.84 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.22$ Hz, H-1'), 4.81, 4.65 (ABq, 2H, $J = 11.79$ Hz, ArCH₂), 4.34 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.44$ Hz, H-1), 4.33 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.21 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.86$ Hz, $J_{3,4} = 2.64$ Hz, H-3'), 4.07 (br t, 1H, $J = 8.95$ Hz, H-4), 4.06 (m, 1H,

1/2OCH₂), 3.89 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.48 Hz, H-5), 3.79 (br d, 1H, J = 2.34 Hz, H-4'), 3.76 (s, 3H, COOMe), 3.72 (m, 1H, H-2'), 3.61 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 8.88 Hz, J_{gem} = 12.48 Hz, H-6a'), 3.55 (br t, 1H, J = 8.76 Hz, H-2), 3.51 (t, 1H, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 8.76 Hz, H-3), 3.38 (m, 2H, H-5', H-6b'), 2.62 (d, 1H, $J_{2,OH}$ = 1.86 Hz, OH-2), 1.90 (s, 3H, COMe). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 171.00 (CO), 168.90 (CO), 138.52 (C_{quat.} Ar), 138.38 (C_{quat.} Ar), 135.47 (C_{quat.} Ar), 133.44 (CH=), 133.26 (C_{quat.} Ar), 133.06 (C_{quat.} Ar), 128.46 (Ar), 128.39 (Ar), 128.35 (Ar), 128.30 (Ar), 128.14 (Ar), 127.90 (Ar), 127.80 (Ar), 127.73 (Ar), 127.62 (Ar), 126.70 (Ar), 126.32 (Ar), 126.13 (Ar), 125.87 (Ar), 118.19 (CH₂=), 101.85 (C-1), 99.42 (C-1'), 81.93 (C-3), 78.30 (C-3'), 76.83 (C-4), 75.13 (C-5'), 75.00 (ArCH₂), 74.94 (C-5), 74.44 (ArCH₂), 73.38 (C-2), 72.58 (C-4'), 72.45 (ArCH₂), 70.38 (OCH₂), 61.97 (C-6'), 54.77 (C-2'), 52.86 (COOMe), 23.73 (COMe). ESI-HRMS m/z [(M+H)⁺]: calcd. for C₄₃H₅₀NO₁₂, 772.3333; found, 772.3328.

Methyl {2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-(allyl 3-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)}uronate (146).

化合物 (110b) (672.4 mg, 701.8 μ mol)を THF (26 mL)と H₂O (2.6 mL)に溶解し, 0 °C で 1.25 M LiOH (5.6 mL)を加え攪拌した. 1.5 時間後, 反応液を減圧濃縮して揮発成分を除去したのち, MeOH (30 mL)と CH₂Cl₂ (10 mL)で希釈し, 室温で 0.5 M NaOH (2.5 mL)を加え, 6 日間反応させた. 反応液を 1 M HCl と AcOH で中和し, 減圧濃縮した. 濃縮残渣をゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1)で精製し, 2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-(allyl 3-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)uronic acid の粗生成物 (443.6 mg)を得た. この粗生成物を MeOH (10 mL)と toluene (2.5 mL)に溶解し, TMSCHN₂ の 2.0 M Et₂O 溶液(1.5 mL)を加え, 1 時間攪拌した. 泡が出なくなるまで AcOH を加えて反応を停止し, 反応液を減圧濃縮した. 濃縮残渣シリカゲルカラム (Silica Gel 60N, toluene-EtOAc = 5:1~1:1, EtOAc-MeOH = 50:1~10:1, CHCl₃-MeOH = 5:1~1:2)で精製し, 146 (394.2 mg)を 2 工程, 74%で得た. $[\alpha]_D$ -13.8 (c 1.04, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.86–7.82 (m, 4H, Ar H), 7.51–7.48 (m, 3H, Ar H), 7.37–7.35 (m, 2H, Ar H), 7.31–7.26 (m, 5H, Ar H), 7.25–7.22 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.31 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.21 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.00, 4.74 (ABq, 2H, J = 11.25 Hz, ArCH₂), 4.92, 4.57 (ABq, 2H, J = 11.52 Hz, ArCH₂), 4.85 (s, 2H, ArCH₂), 4.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.26 Hz, H-1), 4.36 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.31 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 8.04 Hz, H-1'), 4.11 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.09 (br t, 1H, J = 9.36 Hz, H-4), 3.97 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.66 Hz, H-5), 3.81 (s, 3H, COOMe), 3.81 (dd, $J_{2,3}$ = 10.26 Hz, 1H, H-2'), 3.72 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 2.46 Hz, H-4'), 3.58–3.53 (m, 2H, H-2, H-6a'), 3.53 (br t, 1H, J = 8.82 Hz, H-3), 3.35 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ = 5.40 Hz, J_{gem} = 11.40 Hz, H-6b'), 3.32 (dd, 1H, H-3'), 3.27 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ = 7.14 Hz, H-5'), 2.46 (br s, 1H, OH-2), 1.88 (br s, 1H, OH-6). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 168.95 (CO), 138.49 (C_{quat.} Ar), 138.13 (C_{quat.} Ar), 134.97 (C_{quat.} Ar), 133.41 (CH=), 133.25 (C_{quat.} Ar), 133.11 (C_{quat.} Ar), 128.44 (Ar), 128.37 (Ar), 128.33

(Ar), 128.12 (Ar), 127.94 (Ar), 127.91 (Ar), 127.86 (Ar), 127.75 (Ar), 127.69 (Ar), 126.65 (Ar), 126.31 (Ar), 126.15 (Ar), 125.68 (Ar), 118.26 (CH₂=), 102.06 (C-1'), 101.90 (C-1), 81.72 (C-3), 80.86 (C-3'), 78.48 (C-4), 75.22 (C-5', ArCH₂), 74.56 (ArCH₂), 74.45 (C-5), 73.49 (C-2), 72.89 (ArCH₂), 72.32 (C-4'), 70.38 (OCH₂), 63.76 (C-2'), 61.69 (C-6'), 52.70 (COOMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+NH₄)⁺]: calcd. for C₄₁H₄₉N₄O₁₁, 773.3392; found, 773.3372.

Methyl {2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-(allyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)}uronate (147), and methyl [2-azido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranosyl}]uronate (143).

Method A. 化合物 (146) (896.6 mg, 1.186 mmol) を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解し, SDIS (896.2 mg, 1.958 mmol) と 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (2.3 mL) を加え, 室温で終夜攪拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈したのち, brine で洗浄し, 常法により後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene-EtOAc = 50:1~1:5) で精製し, 147 (808.2 mg) と 143 (126.5 mg) をそれぞれ 70% と 9% の収率で得た. また, 未反応の 146 (147.4 mg) を 16% 回収した.

Method B. 化合物 (146) (28.8 mg, 38.1 μmol) を CH₂Cl₂ (1.7 mL) に溶解し, SDIS (145 mg, 316 μmol) と 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (370 μL) を加え, 室温で 6 日間攪拌した. SDIS (53.9 mg, 118 μmol) と 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH₂Cl₂ 溶液 (110 μL) を追加し, さらに 4 日間攪拌した. 反応液を直接ゲルろ過カラム (LH-20, CHCl₃-MeOH = 1:1) で精製し, 147 と 143 の混合物を得た. この混合物をシリカゲルカラム (Silica Gel 60, toluene, toluene-EtOAc = 50:1~5:1) で精製し, 147 (2.0 mg) と 143 (31.6 mg) をそれぞれ 5% と 70% の収率で得た. 147: [α]_D -10.0 (c 2.23, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.88–7.83 (m, 4H, Ar H), 7.52–7.48 (m, 3H, Ar H), 7.32–7.27 (m, 7H, Ar H), 7.21 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.31 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.22 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.01, 4.57 (ABq, 2H, *J* = 11.22 Hz, ArCH₂ or CCl₃CH₂), 4.94, 4.74 (ABq, 2H, *J* = 11.31 Hz, ArCH₂ or CCl₃CH₂), 4.89 (s, 2H, ArCH₂ or CCl₃CH₂), 4.58, 4.54 (ABq, 2H, *J* = 11.12 Hz, ArCH₂ or CCl₃CH₂), 4.40 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.38 Hz, H-1), 4.37 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.98 Hz, H-1'), 4.36 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.17 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 6.24 Hz, *J*_{gem} = 10.29 Hz, H-6a'), 4.13–4.09 (m, 3H, H-4, H-6b', 1/2OCH₂), 3.96 (d, 1H, *J*_{4,5} = 9.66 Hz, H-5), 3.82–3.79 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.80 (s, 3H, COOMe), 3.60 (t, 1H, *J*_{5,6b} = 6.24 Hz, H-5'), 3.55 (br t, 1H, *J* = 8.28 Hz, H-2), 3.52 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} = 9.00 Hz, H-3), 3.36 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.32 Hz, *J*_{3,4} = 2.58 Hz, H-3'), 2.38 (br s, 1H, OH-2). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 168.93 (CO), 138.50 (C_{quat}. Ar), 137.66 (C_{quat}. Ar), 134.65 (C_{quat}. Ar), 133.38 (CH=), 133.25 (C_{quat}. Ar), 133.17 (C_{quat}. Ar), 128.53 (Ar), 128.48 (Ar), 128.32 (Ar), 128.24 (Ar), 128.15 (Ar), 128.10 (Ar), 127.95 (Ar), 127.77 (Ar), 127.76 (Ar), 127.66 (Ar), 126.77 (Ar), 126.39 (Ar),

126.25 (Ar), 125.64 (Ar), 118.31 (CH₂=), 101.90 (C-1), 101.78 (C-1'), 92.58 (CCl₃), 81.62 (C-3), 80.27 (C-3'), 79.63 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 78.36 (C-4), 74.98 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.86 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.37 (C-5), 73.37 (C-2), 73.16 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 71.81 (C-4'), 71.69 (C-5'), 71.18 (C-6'), 70.40 (OCH₂), 63.49 (C-2'), 52.75 (COOMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+NH₄)⁺]: calcd. for C₄₃H₅₀Cl₃N₄O₁₄S, 983.2104; found, 983.2097.

Methyl {2-acetamido-6-O-acetyl-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-(allyl 3-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)}uronate (149).

化合物 (145) (127mg, 164 μmol) を pyridine (1.5 mL) に溶解し, -40 °C で AcCl (13.0 μL, 183 μmol) を加え, 7 時間攪拌した. 反応液を EtOAc で希釈し, 1 M HCl と brine と飽和重曹水で洗浄したのちに常法に従って後処理した. 得られた残渣をシリカゲルカラム (Silica Gel C-300, toluene-EtOAc = 2:1~1:10) で精製し, 149 (75.4 mg) を 56% の収率で得た. また, 未反応の 145 (39.1 mg) を 31% 回収した. [α]_D -11.3 (*c* 1.87, CHCl₃). ¹H-NMR δ_H (CDCl₃): 7.87–7.77 (m, 3H, Ar H), 7.73 (s, 1H, Ar H), 7.49 (m, 2H, Ar H), 7.44 (m, 1H, Ar H), 7.31 (m, 2H, Ar H), 7.30–7.19 (m, 8H, Ar H), 5.89 (m, 1H, CH=), 5.57 (d, 1H, *J*_{2,NH} = 7.44 Hz, NH-2'), 5.29 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.20 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.97, 4.76 (ABq, 2H, *J* = 11.46 Hz, ArCH₂), 4.95 (d, 1H, *J*_{1,2} = 8.28 Hz, H-1'), 4.94, 4.59 (ABq, 2H, *J* = 11.58 Hz, ArCH₂), 4.84, 4.59 (ABq, 2H, *J* = 11.61 Hz, ArCH₂), 4.37 (d, 1H, *J*_{1,2} = 7.26 Hz, H-1), 4.34 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.30 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10.92 Hz, *J*_{3,4} = 2.64 Hz, H-3'), 4.10 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 9.30 Hz, H-4), 4.08 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.05 (dd, 1H, *J*_{5,6a} = 6.57 Hz, *J*_{gem} = 13.89 Hz, H-6a'), 4.03 (dd, 1H, *J*_{5,6b} = 5.89 Hz, H-6b'), 3.89 (d, 1H, H-5), 3.80 (br d, 1H, *J* = 2.58 Hz, H-4'), 3.76 (s, 3H, COOMe), 3.64 (br dt, 1H, *J* = 7.86 Hz, *J* = 10.80 Hz, H-2'), 3.57–3.51 (m, 3H, H-2, H-3, H-5'), 2.48 (d, 1H, *J*_{2,OH} = 2.34 Hz, OH-2), 1.93 (s, 3H, COMe), 1.89 (s, 3H, COMe). ¹³C-NMR δ_C (CDCl₃): 171.10 (CO), 170.38 (CO), 168.87 (CO), 138.69 (C_{quat}. Ar), 138.25 (C_{quat}. Ar), 135.45 (C_{quat}. Ar), 133.45 (CH=), 133.27 (C_{quat}. Ar), 133.06 (C_{quat}. Ar), 128.31 (Ar), 128.09 (Ar), 127.90 (Ar), 127.73 (Ar), 127.68 (Ar), 127.58 (Ar), 127.45 (Ar), 126.74 (Ar), 126.33 (Ar), 126.14 (Ar), 125.90 (Ar), 118.16 (CH₂=), 101.82 (C-1), 99.23 (C-1'), 82.04 (C-3), 77.97 (C-3'), 76.82 (C-4), 74.79 (C-5), 74.56 (ArCH₂), 74.46 (ArCH₂), 73.25 (C-2), 72.61 (ArCH₂), 72.22 (C-4', C-5'), 70.35 (OCH₂), 62.82 (C-6'), 55.07 (C-2'), 52.81 (COOMe), 23.76 (COMe), 20.71 (COMe). ESI-HRMS *m/z* [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₅H₅₁NO₁₃Na, 836.3258; found, 836.3247.

Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)-β-D-glucopyranosyl}]uronate (150).

化合物 (140) (42.4 mg, 41.4 μmol) を CH₂Cl₂ (1.1 mL) と MeOH (2.2 mL) に溶解し, AcCl (100 μL, 1.29 mmol) を加え, 室温で終夜間攪拌した. 反応液を CHCl₃ で希釈したのち, 飽和重曹水と brine で洗浄し, 常法により後処理を行った. 得られた残渣をシリカゲルカ

ラム (Silica Gel C-300, toluene-EtOAc = 4:1~1:5)で精製し, **150** (30.3 mg)を 74%の収率で得た. $[\alpha]_D -16.9$ (c 3.03, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.84–7.80 (m, 3H, Ar H), 7.75 (s, 1H, Ar H), 7.51–7.47 (m, 2H, Ar H), 7.43 (m, 1H, Ar H), 7.37–7.36 (m, 2H, Ar H), 7.33–7.27 (m, 5H, Ar H), 7.22–7.18 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.45 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.80$ Hz, NH-2'), 5.32 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.25 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 4.99, 4.74 (ABq, 2H, $J = 10.69$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.91, 4.56 (ABq, 2H, $J = 11.52$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.81, 4.63 (ABq, 2H, $J = 12.12$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.78 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.28$ Hz, H-1'), 4.71, 4.65 (ABq, 2H, $J = 10.82$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.63 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.32$ Hz, H-1), 4.57 (br t, 1H, $J = 8.39$ Hz, H-2), 4.36 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.21 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.64$ Hz, H-4), 4.08 (m, 1H, $1/2\text{OCH}_2$), 4.07 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.62$ Hz, $J_{3,4} = 2.70$ Hz, H-3'), 3.95 (d, 1H, H-5), 3.81–3.73 (m, 2H, H-2', H-4'), 3.75 (s, 3H, COOMe), 3.74 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.40$ Hz, H-3), 3.42 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 7.75$ Hz, $J_{\text{gem}} = 11.07$ Hz, H-6a'), 3.36 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 4.47$ Hz, H-5'), 3.26 (m, 1H, H-6b'), 1.90 (s, 3H, COMe). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} (CDCl_3): 170.79 (CO), 168.31 (CO), 138.32 (C_{quat} , Ar), 137.55 (C_{quat} , Ar), 135.35 (C_{quat} , Ar), 133.25 (C_{quat} , Ar), 133.07 (C_{quat} , Ar), 132.60 (CH=), 128.41 (Ar), 128.35 (Ar), 128.22 (Ar), 128.16 (Ar), 127.89 (Ar), 127.86 (Ar), 127.75 (Ar), 127.66 (Ar), 126.72 (Ar), 126.39 (Ar), 126.19 (Ar), 125.82 (Ar), 119.29 ($\text{CH}_2=$), 99.80 (C-1'), 98.64 (C-1), 92.74 (CCl_3), 83.46 (C-2), 79.82 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 79.17 (C-3), 78.36 (C-3'), 77.17 (C-4), 75.41 (C-5'), 74.89 (C-5, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 74.50 (ArCH_2 or CCl_3CH_2), 72.36 (C-4', ArCH_2 or CCl_3CH_2), 70.47 (OCH_2), 61.85 (C-6'), 54.45 (C-2'), 53.05 (COOMe), 23.67 (COMe). ESI-HRMS m/z $[(\text{M}+\text{H})^+]$: calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{Cl}_3\text{NO}_{15}\text{S}$, 982.2045; found, 982.2045.

*Methyl [2-acetamido-4-O-benzyl-2-deoxy-3-O-(2-naphthyl)methyl-6-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}]uronate (**151**), and methyl [4-O-benzyl-2-deoxy-2,3-N,O-ethylidyne-6-O-(2-naphthyl)methyl- β -D-gulopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-{allyl 3-O-benzyl-2-O-(2,2,2-trichloroethylsulfo)- β -D-glucopyranosyl}]uronate (**152**).*

化合物 (**150**) (26.6 mg, 27.1 μmol) を CH_2Cl_2 (1.0 mL)に溶解し, SDIS (37.6 mg, 82.2 μmol)と 1,2-dimethylimidazole の 1.0 M CH_2Cl_2 溶液 (98 μL)を加え, 室温で 6 日間撹拌した. 反応液を直接シリカゲルカラム (Silica Gel C-300, toluene-EtOAc = 5:1~3:2)で精製し, **151** (9.6 mg)と **152** (9.3 mg)をそれぞれ 30%と 35%の収率で得た. **151**: $[\alpha]_D -13.7$ (c 1.20, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (CDCl_3): 7.86–7.81 (m, 3H, Ar H), 7.77 (s, 1H, Ar H), 7.50 (m, 2H, Ar H), 7.44 (m, 1H, Ar H), 7.34–7.28 (m, 7H, Ar H), 7.19–7.15 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.43 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}} = 7.68$ Hz, NH-2'), 5.33 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.25 (m, 1H, $1/2\text{CH}_2=$), 5.01, 4.57 (ABq, 2H, $J = 11.22$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.92, 4.71 (ABq, 2H, $J = 10.68$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.87, 4.67 (ABq, 2H, $J = 11.76$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.16$ Hz, H-1'), 4.70, 4.64 (ABq, 2H, $J = 10.74$ Hz, ArCH_2 or CCl_3CH_2), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.92$ Hz, H-1),

4.58 (dd, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 8.16$ Hz, H-2), 4.56, 4.51 (ABq, 2H, $J = 11.04$ Hz, ArCH₂ or CCl₃CH₂), 4.38 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.21 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.46$ Hz, H-4), 4.18 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.86$ Hz, $J_{3,4} = 2.64$ Hz, H-3'), 4.11 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.05 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.18$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10.30$ Hz, H-6a'), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 6.48$ Hz, H-6b'), 3.94 (d, 1H, H-5), 3.90 (br d, 1H, $J = 1.80$ Hz, H-4'), 3.76 (s, 3H, COOMe), 3.74 (m, 1H, H-2'), 3.73 (br t, 1H, $J = 8.34$ Hz, H-3), 3.70 (br t, 1H, $J = 6.42$ Hz, H-5'), 1.90 (s, 3H, COMe). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 170.82 (CO), 168.24 (CO), 137.85 (C_{quat.} Ar), 137.59 (C_{quat.} Ar), 135.03 (C_{quat.} Ar), 133.23 (C_{quat.} Ar), 133.10 (C_{quat.} Ar), 132.59 (CH=), 128.49 (Ar), 128.44 (Ar), 128.19 (Ar), 128.02 (Ar), 127.91 (Ar), 127.75 (Ar), 127.64 (Ar), 127.57 (Ar), 126.84 (Ar), 126.45 (Ar), 126.28 (Ar), 125.77 (Ar), 119.25 (CH₂=), 99.43 (C-1'), 98.65 (C-1), 92.70 (CCl₃), 92.54 (CCl₃), 83.37 (C-2), 79.81 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 79.63 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 79.03 (C-3), 77.68 (C-3'), 77.02 (C-4), 74.83 (C-5), 74.80 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 74.65 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 72.64 (ArCH₂ or CCl₃CH₂), 71.82 (C-4'), 71.71 (C-5'), 71.15 (C-6'), 70.49 (OCH₂), 54.30 (C-2'), 53.10 (COOMe), 23.63 (COMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₇H₅₁Cl₆NO₁₈S₂Na, 1216.0541; found, 1216.0526.

152: [α]_D -67 (c 0.27, CHCl₃). ¹H-NMR δ_{H} (CDCl₃): 7.82–7.76 (m, 3H, Ar H), 7.67 (s, 1H, Naphthyl H), 7.49–7.44 (m, 2H, Ar H), 7.37–7.35 (m, 3H, Ar H), 7.26–7.24 (m, 3H, Ar H), 7.24–7.21 (m, 2H, Ar H), 7.15–7.12 (m, 3H, Ar H), 5.90 (m, 1H, CH=), 5.33 (m, 1H, 1/2CH₂=), 5.24 (m, 1H, 1/2CH₂=), 4.96, 4.68 (ABq, 2H, $J = 10.38$ Hz, PhCH₂), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.44$ Hz, H-1), 4.68, 4.63 (ABq, 2H, $J = 10.95$ Hz, CCl₃CH₂), 4.65, 4.50 (ABq, 2H, $J = 11.70$ Hz, PhCH₂), 4.57, 4.44 (ABq, 2H, $J = 12.06$ Hz, Naphthyl CH₂), 4.56 (br t, 1H, $J = 7.74$ Hz, H-2), 4.57 (dd, 1H, $J_{2,3} = 6.27$ Hz, $J_{3,4} = 2.25$ Hz, H-3'), 4.38 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.28 (br t, 1H, $J = 8.19$ Hz, H-4), 4.27 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.08$ Hz, H-1'), 4.10 (m, 1H, 1/2OCH₂), 4.10 (d, 1H, $J_{4,5} = 8.16$ Hz, H-5), 3.90 (br t, 1H, $J = 7.68$ Hz, H-2'), 3.83 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.98$ Hz, H-3), 3.80–3.76 (m, 2H, H-4', H-5'), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.56 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 6.18$ Hz, $J_{\text{gem}} = 9.60$ Hz, H-6a'), 3.56 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.52$ Hz, H-6b'), 1.98 (s, 3H, N=CMe). ¹³C-NMR δ_{C} (CDCl₃): 168.55 (CO), 166.59 (N=CMe), 137.57 (C_{quat.} Ar), 135.60 (C_{quat.} Ar), 133.25 (C_{quat.} Ar), 132.99 (C_{quat.} Ar), 132.71 (CH=), 128.42 (Ar), 128.34 (Ar), 128.17 (Ar), 128.06 (Ar), 127.92 (Ar), 127.81 (Ar), 127.70 (Ar), 127.51 (Ar), 126.35 (Ar), 126.07 (Ar), 125.83 (Ar), 125.70 (Ar), 119.11 (CH₂=), 104.22 (C-1'), 98.58 (C-1), 92.77 (CCl₃), 83.48 (C-2), 79.77 (CCl₃CH₂), 79.43 (C-3'), 79.07 (C-3), 77.01 (C-4), 74.73 (C-5), 74.55 (PhCH₂), 73.56 (Naphthyl CH₂), 72.89 (C-5', PhCH₂), 70.86 (C-4'), 70.44 (OCH₂), 68.23 (C-6'), 65.84 (C-2'), 52.80 (COOMe), 14.17 (N=CMe). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₄₅H₄₈Cl₃NO₁₄SN₂, 986.1753; found, 986.1753.

2-Acetamido-2-deoxy-6-O-sulfo- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-(propyl β -D-glucopyranosyl)uronic acid, disodium salt (148).

化合物 (147) (43.1 mg, 42.7 μ mol) を 2-propanol (3.0 mL) に溶解し、触媒量の Pd(OH)₂/C

と飽和重曹水 (1.0 mL)を加え, H₂ 雰囲気下, 激しく攪拌しながら室温で終夜反応させた. 反応液をセライトろ過し, 溶媒を減圧除去した. 得られた残渣を 2-propanol (1.5 mL)と H₂O (1.5 mL)に溶解し, Ac₂O (120 μ L, 1.27 mmol) と NaHCO₃ (224 mg, 2.51 mmol)を加え, 室温で 2.5 時間反応させた. 反応液を減圧濃縮し, 得られた残渣を 2-propanol (0.5 mL)と H₂O (2.5 mL)に溶解し, 触媒量の Pd(OH)₂/C を加え, H₂ 雰囲気下, 激しく攪拌しながら室温で 7 日間反応させたのちに反応液をセライトろ過し, 溶媒を減圧蒸留した. 得られた残渣をゲルろ過カラム (LH-20, H₂O)で精製し, **148** (33.3 mg)を定量的に得た. $[\alpha]_D^{+5.4}$ (*c* 0.78, H₂O). ¹H-NMR δ_H (D₂O): 4.38 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 8.46 Hz, H-1'), 4.33 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.98 Hz, H-1), 4.10 (br d, 2H, J = 5.70 Hz, H-6a', H-6b'), 3.86 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 3.00 Hz, H-4'), 3.83 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ = 6.18 Hz, H-5'), 3.77 (br t, 1H, J = 9.60 Hz, H-2'), 3.71 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.60 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.80 Hz, H-3'), 3.59 (br t, J = 9.00 Hz, H-4), 3.57 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.66 Hz, H-5), 3.48 (m, 1H, 1/2OCH₂), 3.47 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ = 9.24 Hz, H-3), 3.21 (br t, 1H, J = 8.70 Hz, H-2), 1.99 (s, 3H, COMe), 1.48 (m, 2H, CH₂), 0.77 (t, 3H, J_{CH_2,CH_3} = 7.42 Hz, CH₃). ¹³C-NMR δ_C (D₂O): 175.10 (CO), 174.14 (CO), 102.29 (C-1), 101.59 (C-1'), 81.10 (C-5), 76.72 (C-4), 74.16 (C-3), 72.79 (C-5'), 72.72 (C-2), 72.43 (OCH₂), 70.85 (C-3'), 67.51 (C-4'), 67.22 (C-6'), 52.18 (C-2'), 22.59 (COMe), 22.18 (CH₂), 9.63 (CH₃). ESI-HRMS m/z [(M+Na)⁺]: calcd. for C₁₇H₂₇NO₁₅SN₃, 586.0795; found, 586.0788.

総括

第一章では、硫酸化オリゴ糖の多様な生理活性と、硫酸化多糖・オリゴ糖の供給方法における問題点を述べた。また、確実に任意の位置が硫酸化されたオリゴ糖を得るための手法として保護硫酸基を用いた逐次合成法に着目し、TCE 硫酸基を本研究で用いる保護硫酸基として選択した。

第二章では、種々の糖の1ヶ所ないしは複数ヶ所の水酸基へのTCE 硫酸基の導入を行い、TCE 硫酸基導入時の副反応について調査するとともに、TCE 硫酸化の位置選択性や、まだ報告されていない官能基への影響についても検討した。その結果、TCE 硫酸化は基質依存的に非常に高い位置選択性を示すことや、Glc 型 4,6-diol の TCE 硫酸化では、imidazole 置換体が生成すること、先に6位水酸基が硫酸化されると4位水酸基は硫酸化されないことを明らかにした。また、triol の TCE 硫酸化では、分子内環化化合物の形成を確認するとともに、TCE 硫酸化において基質の溶媒への溶解性が反応結果に与える影響を明らかにした。

第三章では、グリコシル化を含む種々の反応における TCE 硫酸基の耐性の検討を行い、酸化反応、還元反応、NBS を用いた酸化的ラジカル反応、Ir 触媒を用いる All 基の除去反応やアノマー位のハロゲン化において高い耐性を持つことが明らかになった。また、TCE 硫酸基の電子吸引性が求電子的な反応において反応速度を著しく低下させる場合があることを明らかにした。また、trichloroacetimidate 化における副反応を見出すとともにこの副反応を抑制し、高収率で TCE 硫酸基をもつ imidate 型糖供与体を得ることに成功した。

Triflate を経由したアジド化では、TCE 硫酸化した水酸基も triflate と同様に脱離基となりうることを明らかになるとともに、bis TCE sulfate に対して完全な選択性をもって求核置換反応が起きたことから、その反応性は TCE sulfate の立体配置に強く依存することが明らかとなった。TCE 硫酸基は塩基性条件に対してあまり耐性をもたないことが予想されたが、 $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{AcOH}$ を用いた弱塩基性条件下でのアノマー位 Ac 基の除去においては、中程度の収率ではあるが脱離反応などの副反応を起こさずに目的物のみを得ることができた。 Bu_3SnH を用いる還元的ラジカル反応においては、TCE 硫酸基は耐性をもたず、速やかに還元されることが判明した。また、TCE 硫酸化された水酸基の塩基性条件における脱離能に着目し、TCE sulfate を積極的に脱離基として用いるアンヒドロ糖の合成を試みた結果、2, 3 位水酸基を TCE 硫酸化した Glc 型 4,6-diol から、定量的に 2,6:3,4-dianhydro 糖を合成することができた。

TCE 硫酸化糖を糖受容体または糖供与体として用いたグリコシル化では、Koenigs-Knorr 型グリコシル化や Schmidt 法によるグリコシル化反応に TCE 硫酸

基は適用可能であることを明らかにするとともに、TCE 硫酸基が、1,2-*trans*-グリコシドを形成する上で非常に有効な、隣接基効果をもつことを初めて明らかにした。

また、imidazole 置換体の生成を避ける Glc 型 4,6-diol の TCE 硫酸化を検討した結果、段階的な硫酸化を行うことによって、副反応を起こすことなく Glc 型 bis 4,6-TCE sulfate の合成に成功した。

第四章では、これまでの検討結果をもとに、TCE 硫酸基を用いて CS の二糖繰返し部分の合成を検討した。標的化合物に、還元末端側に親水性リンカーを介して biotin を共有結合させた CS-D オリゴ糖を選択した。

まず、TCE 硫酸基を用いた硫酸化オリゴ糖合成の有効性を示すため、一般的な水酸基の硫酸化に用いられる SO₃ 錯体を用いた CS-D オリゴ糖の合成について検討した。その結果、GalNAc の 6 位水酸基の Me 化や GlcA の 2 位水酸基を保護している MBz 基が除去されないなどの問題点があり、biotin 化 CS-D 二糖は痕跡量ではあるが合成できたものの biotin 化 CS-D 四糖を合成することはできなかった。オリゴ糖段階での硫酸化や脱保護の成否は、糖鎖骨格のわずかな違いに大きく依存していることからその予想は困難であることから、SO₃ 錯体を硫酸化試薬とする硫酸化オリゴ糖の逐次合成法においてこのような問題は避けがたいと言える。

そこでこれらの結果を受け、TCE 硫酸基を用いた CS-D オリゴ糖の合成を行った。まず、TCE 硫酸化した糖受容体と糖供与体同士での縮合を検討しようとしたが、TCE 硫酸化 GalN₃ の合成において、TCE 硫酸化された 6 位水酸基が脱離基となって 1,6-アンヒドロ糖が生成したため、GalN₃ の 6 位水酸基は一旦別の保護基で保護しておき、糖鎖伸長後に脱保護と TCE 硫酸化を行うこととした。TCE 硫酸化糖供与体と TCE 硫酸基をもたない糖受容体を縮合した結果、立体選択性の低さから目的物の収率は高くはなかった。

そこで、高収率かつ立体選択的に合成できる TCE 硫酸基をもたない二糖ユニットのアシル基をけん化によって除去したのちに TCE 硫酸化することによる、効率的な TCE 硫酸化 CS 二糖ユニットの合成について検討を行った。また、TCE 硫酸化試薬の当量を制限することで CS-C 型二糖の合成も検討した。N₃ type diol を 1.7 当量の SDIS を用いて TCE 硫酸化を行った結果、mono TCE sulfate を収率 70% で得、bis TCE sulfate を 9% で得た。これらの生成物は、シリカゲルカラムで容易に分離できた。また、過剰量の TCE 硫酸化試薬を用いて bis TCE sulfate の合成を行ったところ、bis TCE sulfate を収率 70%、mono TCE sulfate を収率 5% と、目的とする bis TCE sulfate を優位に得ることができた。こうして得られた mono TCE sulfate と bis TCE sulfate を過剰量の重曹を加えた加水素分解によって脱保護し、CS-C、CS-D disaccharide を propyl glycoside として得ることができた。

また、これらの合成をつうじ、Staudinger 反応における α,β -不飽和カルボン酸の生成とその回避方法や、ONAP 基の転移を伴う分子内環化化合物の生成を確認した。

これらの結果から、単離、精製が容易で導入後もグリコシル化等の種々の化学反応を行うことができる TCE 硫酸基は、今後、より長い鎖長の硫酸化オリゴ糖を合成していくうえで有用なツールであると言える。また、本研究では TCE 硫酸基が関与するいくつかの副反応を発見した。このような種々の副反応に対する知見は、TCE 硫酸基を有効に用いるうえで必要である。今後の課題としては、得られた TCE 硫酸化 CS-C、-D 前駆体の糖鎖伸長を行い、四糖以上の biotin 化 CS の検討を行うことが挙げられる。

参考文献

- 1) J. M. Walenga, M. Petitou, M. Samama, J. Fareed and J. Choay, *Thromb. Res.*, **52**, 553-563 (1988).
- 2) I. B. Bruinsma, L. te Riet, T. Gevers, G. B. ten Dam, T. H. van Kuppevelt, G. David, B. Küsters, R. M. W. De Waal and M. M. Verbeek, *Acta Neuropathol.*, **199**, 211-220 (2010).
- 3) E. J. Bradbury, L. D. F. Moon, R. J. Papat, V. R. King, G. S. Bennet, P. N. Patel, J. W. Fawcett and S. B. McMahon, *Nature*, **416**, 636-640 (2002).
- 4) Y. Shen, A. P. Tenney, S. A. Busch, K. P. Horn, F. X. Cuascut, K. Liu, Z. He, J. Silver and J. G. Flanagan, *Science*, **326**, 592-596 (2009).
- 5) C. H. Coles, Y. Shen, A. P. Tenney, C. Siebold, G. C. Sutton, W. Lu, J. T. Gallagher, E. Y. Jones, J. G. Flanagan and A. R. Aricescu, *Science*, **332**, 484-488 (2011).
- 6) A. M. Clement, S. Nadanaka, K. Masayama, C. Mandl, K. Sugahara and A. Faissner, *J. Biol. Chem.*, **273**, 28444-28453 (1998).
- 7) A. M. Clement, K. Sugahara and A. Faissner, *Neurosci. Lett.*, **269**, 125-128 (1999).
- 8) S. E. Tully, R. Mabon, C. I. Gama, S. M. Tsai, X. Liu and L. C. Hsieh-Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **126**, 7736-7737 (2004).
- 9) M. Rawat, C. I. Gama, J. B. Matson and L. C. Hsieh-Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **130**, 2959-2961 (2008).
- 10) H. Wang, Y. Katagiri, T. E. McCann, E. Unsworth, P. Goldsmith, Z. X. Yu, F. Tan, L. Santiago, E. M. Mills, Y. Wang, A. J. Symes and H. M. Geller, *J. Cell Sci.*, **121**, 3083-3091 (2008).
- 11) T. Mikami, Y. Yasunaga, H. Kitagawa, *J. Biol. Chem.*, **284**, 4494-4499 (2009).
- 12) T. Koike, T. Izumikawa, J. Tamura and H. Kitagawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **420**, 523-529 (2012).
- 13) H. Kawashima, K. Atarashi, M. Hirose, J. Hirose, S. Yamada, K. Sugahara and M. Miyasaka, *J. Biol. Chem.*, **277**, 12921-12930 (2002).
- 14) M. Avril, B. R. Kulasekara, S. O. Gose, C. Rowe, M. Dahlbäck, P. E. Duffy, M. Fried, A. Salanti, L. Misher, D. L. Narum and J. D. Smith, *Infect. Immun.*, **76**, 1791-1800 (2008).
- 15) A. Alkhalil, R. N. Achur, M. Valiyaveetil, C. F. Ockenhouse, and D. C. Gowda, *J. Biol. Chem.*, **275**, 40357-40364 (2000).
- 16) S. Imagama, K. Sakamoto, R. Tauchi, R. Shinjo, T. Ohgomori, Z. Ito, H. Zhang, Y. Nishida, N. Asami, S. Takeshita, N. Sugiura, H. Watanabe, T. Yamashita, N. Ishiguro, Y. Matsuyama and K. Kadomatsu, *J. Neurosci.*, **31**, 17091-17102 (2011).

- 17) T. K. Shibata, F. Matsumura, P. Wang, S.Y. Yu, C.-C. Chou, K.-H. Khoo, K. Kitayama, T. O. Akama, K. Sugihara, N. Kanayama, K. Kojima-Aikawa, P. H. Seeberger, M. Fukuda, A. Suzuki, D. Aoki and M. N. Fukuda, *J. Biol.Chem.*, **287**, 6592-6602 (2012).
- 18) 特開 2000-273102
- 19) 特開 2008-266528
- 20) A. Ogamo, A. Metori, H. Uchiyama and K. Nagasawa, *Carbohydr. Res.*, **193**, 165-172 (1989).
- 21) 特開平 11-166001 (1999).
- 22) F. Bélot and J.-C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.*, **326**, 88-97 (2000).
- 23) N. Karst and J.-C. Jacquinet, *Eur. J. Org. Chem.*, 815-825 (2002).
- 24) J. Tamura, K. W. Neumann, S. Kurono and T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **305**, 43-63 (1998).
- 25) J. Tamura, H. Tanaka, A. Nakamura and N. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 3940-3943 (2013).
- 26) N. Takeda, R. Ikeda-Matsumi, K. Ebara-Nagahara, M. Otaki-Nanjo, K. Taniguchi-Morita, M. Nanjo and J. Tamura, *Carbohydr. Res.*, **353**, 13-21 (2012).
- 27) N. Takeda and J. Tamura, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **78**, 29-37 (2014).
- 28) A. Vibert, C. Lopin-Bon, and J.-C. Jacquinet, *Eur. J. Org. Chem.*, 4183-4204 (2011).
- 29) G. Tiruchinapally, Z. Yin, M. El-Dakdouki, Z. Wang and X. Huang, *Chem. Eur. J.*, **17**, 10106-10112 (2011).
- 30) J. Tamura, Y. Nakata, K. Taniguchi and M. Yamane, *Carbohydr. Res.*, **343**, 39-47 (2008).
- 31) S. U. Hansen, G. J. Miller, G. C. Jayson and J. M. Gardiner, *Org. Lett.*, **15**, 88-91 (2013).
- 32) A. Vibert, C. Lopin-Bon and J.-C. Jacquinet, *Chem. Eur. J.*, **15**, 9561-9578 (2009).
- 33) J.-C. Jacquinet, C. Lopin-Bon and A. Vibert, *Chem. Eur. J.*, **15**, 9579-9595 (2009).
- 34) G. Despras, C. Bernard, A. Perrot, L. Cattiaux, A. Prochiantz, H. Lortat-Jacob and J. -M. Mallet, *Chem. Eur. J.*, **19**, 531-540 (2013).
- 35) M. M. Abdel-Malik and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **190**, 39-52 (1989).
- 36) C. L. Penney and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **93**, 241-246 (1981).
- 37) L. S. Simpson and T. S. Widlanski, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1605-1610 (2006).
- 38) N. A. Karst, T. F. Islam, F. Y. Avic and R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6433-6437 (2004).
- 39) M. Huibers, Á. Manuzi, F. P. J. T. Rutjes and F. L. van Delft, *J. Org. Chem.*, **71**, 7473-7476 (2006).
- 40) Y. Liu, I-F. F. Lien, S. Ruttgaizer, P. Dove and S. D. Taylor, *Org. Lett.*, **6**, 209-212 (2004).
- 41) L. J. Ingram and S. D. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 3503-3506 (2006).
- 42) A. Y. Desoky and S. D. Taylor, *J. Org. Chem.*, **74**, 9406-9412 (2009).

- 43) G. T. Gunnarsson, M. Riaz, J. Adams and U. R. Desai, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1783-1789 (2005).
- 44) L. J. Ingram, A. Desoky, Ahmed M. Ali and S. D. Taylor, *J. Org. Chem.*, **74**, 6479-6485 (2009).
- 45) M. Virilouvet, M. Gartner, K. Koroniak, J. P. Sleeman and S. Brase, *Adv. Synth. Catal.*, **14-15**, 2657-2662 (2010).
- 46) H. Paulen, C. Kolar and W. Stenzel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **15**, 440-441 (1976).
- 47) M. Kloosterman, M. P. de Nijs and J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **2**, 215-233 (1986).
- 48) P. Fügedi, W. Birberg, P. J. Garegg and Å. Pilotti, *Carbohydr. Res.*, **164**, 297-312 (1987).
- 49) T. Slaghek, Y. Nakahara and T. Ogawa, *Tetrahedron lett.*, **33**, 4971-4974(1992).
- 50) K. W. C. Poon, S. E. House and G. B. Dudley, *Synlett*, **20**, 3142-3144 (2005).
- 51) K. Matsushita, Y. Sato, S. Funamoto and J. Tamura, *Carbohydr. Res.*, **396**, 14-24 (2014).
- 52) D. Geerdink and A. J. Minnaard, *Chem. Commun.*, **50**, 2286-2288 (2014).
- 53) A. M. Ali and S. D. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 2024-2026 (2009).
- 54) S. Arungundram, K. Al-Mafraji, J. Asong, F. E. Leach III, I. J. Amster, A. Venot, J. E. Turnbull and G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17394-17405 (2009).
- 55) A. A. Sherman, Y. V. Mironov, O. N. Yudina and N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.*, **338**, 697-703 (2003).
- 56) B. Pal, P. Jaisankar and V. S. Giri, *Synth. Commun.*, **7**, 1317-1323 (2004).
- 57) J. S. Debenham, S. D. Debenham and B. Fraser-Reid, *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 1909-1918 (1996).
- 58) S. N. Maiti, M. P. Singh and R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1427-1424 (1986).
- 59) E. Meinjohanns, M. Meldal, H. Paulsen and K. Bock, *J. Chem. Soc. Parkin Trans. 1*, 405-415 (1995).
- 60) R. W. Binkly and D. G. Hehemann, *J. Org. Chem.*, **55**, 378 (1990).
- 61) G. Blatter, J. M. Beau and J. C. Jacquinet, *Carbohydr. Res.*, **260**, 189-202 (1994).
- 62) A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens and L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1180-1181 (1979).
- 63) K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3571-3574 (1988).
- 64) N. Byramova, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **124**, c8-c11 (1983).
- 65) J. Tamura, N. Tsutsumishita-Nakai, Y. Nakao, M. Kawano, S. Kato, N. Takeda, S. Nandanaka and H. Kitagawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 1371-1374 (2012).
- 66) J. Tamura and J. Nishihara, *J. Org. Chem.*, **66**, 3074-3083 (2001).

- 67) J. Xia, J. L. Alderfer, C. F. Piskorz and K. L. Matta, *Chem. Eur. J.*, **7**, 356-367 (2001).
- 68) J. D. C. Codée, L. J. van den Bos, R. E. J. N. Litjens, R. den Heeten, H. S. Overkleeft, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom and G. A. van der Marel, *Tetrahedron*, **60**, 1057-1064 (2004).
- 69) H. Matsui, J. Furukawa, T. Nishi and N. Sakairi, *Chem. Lett.*, **39**, 326-327 (2000).
- 70) N. Takeda, *PhD Thesis*, Tottori University (2014).
- 71) R. R. Schmidt and G. Grundler, *Angew. Chem.*, **95**, 805-806 (1983).
- 72) F. Goto and T. Ogawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 619-624 (1994).
- 73) C.-S. Chao, C.-Y. Lin, S. Mulani, W.-C. Hung and K.-K. T. Mong, *Chem. Eur. J.*, **17**, 12193-12202 (2011).
- 74) K.-K. T. Mong, Y.-F. Yen, W.-C. Hung, Y.-H. Lai and J.-H. Chen, *Eur. J. Org. Chem.*, 3009-3017 (2012).
- 75) A. Brobás, Z. B. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei and A. Lipták, *Tetrahedron*, **58**, 5723-5732 (2002).
- 76) O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu and R. U. Lemieux, *Carbohydr. Res.*, **109**, 109-142 (1982).
- 77) K. Fukase, T. Yoshimura, M. Hashida and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4019-4022 (1991).
- 78) K. Matsushita, T. Nakata and J. Tamura, *Carbohydr. Res.*, in press.

発表論文

主論文

- 1) Side Reactions with 2,2,2-Trichloroethoxysulfates During the Synthesis of Glycans.
Kenya Matsushita, Yuta Sato, Shinji Funamoto and Jun-ichi Tamura, *Carbohydrate Research*, **396**, 14-24 (2014).
- 2) The Application of 2,2,2-Trichloroethoxysulfate to the Synthesis of Chondroitin Sulfate C and D.
Kenya Matsushita, Tomomi Nakata and Jun-ichi Tamura, *Carbohydrate Research*, in press.

参考論文

Amounts and Compositional Analysis of Glycosaminoglycans from Fish.
Kazuya Arima, Hiroyuki Fujita, Ryosuke Toita, Ayaka Imazu-Okada, Nao Tsutsumishita-Nakai, Naoko Takeda, Yasuhiro Nakao, Hui Wang, Manami Kawano, Haruna Tanaka, Kenya Matsushita, Masahiro Kitagaki, Ryuya Hatto, Yuka Hieda, Shin Morimoto, Ayumi Nakamura, Hiroki Hayashi, Takashi Okuhara, Ayako Watanabe, Takeru Yumura, Katsuhiko Shimizu, Kiyoshi Nakayama, Shunsuke Yoshioka, Shinobu Yoshioka, Yukio Ishihara, Shinya Masuda, Seizo Shirade and Jun-ichi Tamura, *Carbohydrate Research*, **366**, 25-32 (2012).

謝辞

本研究を行うにあたり、学部生時代から終始御指導、御鞭撻を賜りました
本学地域学部教授 田村純一先生に心から感謝の意を示します。

学位論文審査において、貴重なご意見を頂いた
本学工学研究科化学・生物応用工学専攻教授 伊藤敏幸先生、斎本博之先生、
松浦和則先生、同准教授 野上敏材先生に深く感謝致します。

日々の研究やゼミなどで多くの御指導をして頂いた
本学農学部生物資源環境学科准教授 一柳剛先生に深く感謝致します。

共同研究者として多くのご協力と親切なご助言を賜りました
大塚化学株式会社総合研究所研究員 佐藤雄大氏に深く感謝致します。

直接の御指導を頂いた本学地域学部地域環境学科 船本真司氏に深く感謝致します。

鳥取大学入学以来、様々な御指導をして頂いた本学地域学部地域環境学科の先生方、
工学研究科化学・生物応用工学専攻の先生方に深く感謝致します。

NMRをはじめとする機器分析について多くの御指導を頂きました
本学工学研究科化学・生物応用工学専攻教授 南条真佐人先生、
生命機能研究センター機器分析分野准教授 森本稔先生、
元素分析を担当して頂いた丹松美由紀先生、
ESI-HRMS を測定して頂いた池成真弓先生に深く感謝致します。

X 線結晶構造解析を担当して頂いた
大塚製薬株式会社有機化学研究所研究員 坂東政彦氏、
MS を測定して頂いた
大塚化学株式会社総合研究所研究員 赤木博氏に深く感謝致します。

共同研究者として親切なご助力とご協力を賜りました、
神戸薬科大学薬学部教授 北川裕之先生、
名古屋大学大学院医学系研究科教授 門松健治先生に深く感謝致します。

最後に、本研究を行うにあたり、日本学術振興会特別研究員の武田尚子博士、本学地域
学部地域環境学科卒業生の最勝寺朋子氏、同在学生の中田有美氏他、研究室の皆さんの熱
心な協力を得たことを記するとともに心から感謝致します。